

Aus der medizinischen Klinik und Polyklinik III
Direktor: Herr Prof. Dr. Stefan R. Bornstein

**Sind Parameter der Glykämiekontrolle mit zukünftigen Mikroangiopathien,
Mortalität und kardiovaskulären Ereignissen assoziiert?**

D i s s e r t a t i o n s s c h r i f t

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus

der Technischen Universität Dresden

von

Arthur Mai

aus Tekeli

Dresden 2019

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der mündlichen Prüfung: (Verteidigungstermin)

gez.: _____
Vorsitzender der Promotionskommission

Anmerkung:

Die Eintragung der Gutachter und Tag der mündlichen Prüfung (Verteidigung) erfolgt nach Festlegung von Seiten der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden. Die oben genannten Eintragungen werden durch die Doktoranden nach der Verteidigung zwecks Übergabe der fünf Pflichtexemplare an die Zweigbibliothek Medizin in gedruckter Form oder handschriftlich vorgenommen.

Abkürzungsverzeichnis

- (AUC) Area Under the Curve
- (CGMS) Continuous Glucose Monitoring System
- (CI) Confidenzintervall
- (CRP) C-reaktives Protein
- (DM) Diabetes Mellitus
- (HBGI) High Blood Glucose Index
- (HR) Hazard Ratio
- (MAGE) Mean Amplitude of Glycemic Excursion
- (MBG) Mittelwert der Blutglukose
- (MDRD) Modification of Diet in Renal Disease
- (MODD) Mean Of Daily Differences
- (NEJM) New England Journal of Medicine
- (OAD) Orale Antidiabetiker
- (OGTT) Oraler Glukosetoleranztest
- (OR) Odds Ratio
- (ROC) Receiver-Operator-Curve
- (SD) Standardabweichung
- (SMBG) Self Monitoring of Blood Glucose

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
Inhaltsverzeichnis	4
1. Einführung	7
1.1 Beschreibung des Krankheitsbildes	7
1.2. Pathomechanismus des metabolischen Gedächtnisses.....	8
1.3 Parameter der Glykämiekontrolle.....	9
1.4 CG-Monitoring	10
1.5 Arbeitshypothese und Fragestellung	12
2. Material und Methoden	13
2.1 Datenmanagement	13
2.2 Ethische, rechtliche und regulatorische Aspekte	13
2.3 Studiendesign	13
2.4 Studienpopulation	14
2.5 Auswahlkriterien.....	15
2.5.1 Ein- und Ausschlusskriterien der Studie ORIGIN	15
2.5.2 Ein- und Ausschlusskriterien der Augenstudie Novartis	16
2.5.3 Ein- und Ausschlusskriterien der Studie GLORY	17
2.6 CGM-System	18
2.7 Parameterauflistung.....	20
2.7.1 Ermittelte Parameter	20
2.7.2 Primäre Endpunkte.....	23
2.8 Statistische Analyse	23
2.8.1 Fallzahlberechnung	23
2.8.2 Datenmanagement und statistische Analyse	24
3. Ergebnisse	25
3.1 Deskriptive Analysen der gesamten Studienkohorte	25
3.2 Darstellung der Studienkohorte und der ermittelten Endpunkte.....	30
3.3 Explorative Analyse der Glukoseparameter aus dem CG-Monitoring	31
3.3.1 Univariate Cox-regression aller Parameter des CG-Monitorings in der gesamten Studienkohorte.....	31
3.3.2 Korrelation der Blutglukoseparameter mit Signifikanz auf Endpunktausprägung in der univariaten Cox-Regression.....	32
3.3.3 Multivariate Regression der relevanten, signifikanten Blutglukoseparameter des CG-Monitorings	33
3.3.4 Kaplan-Meier Analysen der gesamten Studienkohorte	34

3.4 Grenzwertbestimmungen der SD der interstitiellen Glukosefluktuation zur prognostischen Voraussage von kardiovaskulären Erkrankungen	41
3.4.1 ROC- Analyse der SD der interstitiellen Glukosefluktuation	41
3.4.2 Kaplan Meier-Statistik mit dem ermittelten Cut-Off bei 1.6 mmol/L der SD der interstitiellen Glukosefluktuation	44
3.4.3 Gruppenvergleich von anamnestischen und klinisch-labordiagnostischen Parametern zwischen den Gruppen gebildet mit Cut-off 1.6mmol/L	45
3.4.4 Univariate Coxregression zwischen den SD-Gruppen mit Cut-off von 1.6 mmol/L	46
3.5 Vergleich der SD der interstitiellen Glukosefluktuation mit HbA1c-Wert, klinisch-labordiagnostischen und anamnestischen Parametern	46
3.5.1 Vergleich der SD der interstitiellen Glukosefluktuation mit HbA1c	46
3.5.2 ROC-Analyse zu Bestimmung des Cut-Offs von HbA1c in der Studienpopulation	47
3.5.3 Univariate Cox-Regression klinisch-labordiagnostischer und anamnestischer Parameter auf die Ausprägung diabetischer Endpunkte	51
3.5.4 Multivariates Cox-Regressionsmodell mit allen signifikanten Variablen aus der univariaten Cox-Regressionsanalyse	52
3.6 Analysen in der Subgruppe Diabetiker	53
3.6.1 Deskriptive Analyse der Subgruppe der Diabetiker	53
3.6.2 Vergleich der Blutglukoseparameter HbA1c, SD der interstitiellen Glukosefluktuation und Diabetesdauer innerhalb der Diabetiker	54
3.6.3 ROC Analyse der Erkrankungsdauer von Diabetes innerhalb der Subgruppe der Diabetiker	56
3.6.4 Multivariate Cox-Regression relevanter diabetesbezogener Parameter in der Subgruppe der Diabetiker	58
3.6.5 ROC- Analyse des systolischen Blutdruckes innerhalb der Diabetiker	59
3.7 Analysen in der Subgruppe der Nicht-Diabetiker	62
3.7.1 Deskriptive Analyse der Subgruppe der Diabetiker	62
4. Diskussion und Zusammenfassung	64
4.1 Übersicht	64
4.2 Validität des Forschungskonzeptes	64
4.3 Explorative Statistik	67
4.4.1 Analysen in der Gesamtpopulation	67
4.4.2 Analysen in der Subgruppe der Diabetiker	69
4.4.3 Analysen in der Subgruppe der Nicht-Diabetiker	72
4.5 Begrenzungen der Studie	73
4.6 Empfehlungen für weiterführende Forschungen	75

5. Zusammenfassung	77
6. Summary	78
7. Literaturverzeichnis	79
8. Abbildungsverzeichnis	93
9. Tabellenverzeichnis	95
11. Danksagung	97
12. Anlagen	98

1. Einführung

1.1 Beschreibung des Krankheitsbildes

Diabetes Mellitus (DM) ist eine nicht-übertragbare Erkrankung, die mit einer verringerten Lebensqualität, erhöhten Morbidität und Mortalität einhergeht (Kumar et al., 2016). Zumal ist es insbesondere durch diabetesassoziierte Komplikationen und die damit einhergehende erhöhte Morbidität ein wachsendes Problem der öffentlichen Gesundheit geworden (Bierwirth et al., 2003). Zur Beurteilung der Diabeteskontrolle werden derzeit im Ambulanzbereich üblicherweise zwei Methoden angewendet. Zum einen HbA1c als Langzeitmarker der mittleren Blutglykosylierung im Zeitraum von 1-3 Monaten, der aber kaum auf aktuelle oder kurzzeitige Blutglukoseschwankungen sensitiv reagiert (McMillin, 1990). Zum anderen die Plasmaglukosebestimmung, die eine punktuelle exakte Blutglukosebestimmung ermöglicht aber ebenfalls aufgrund der begrenzten Messfrequenz keine Blutglukoseschwankungen erfasst (McMillin, 1990). Beide Methoden sind validiert und korrelieren zu diabetesassoziierten Endorganschäden (Nathan et al., 2005). Zur Therapiesteuerung, insbesondere während einer subkutanen Insulintherapie, sind diese Methoden allein jedoch nicht ausreichend. Hierfür wurde das Selbst-monitoring der Blutglukose als Messverfahren eingeführt, welches die Möglichkeit bietet einen Ausschnitt der aktuellen Blutglukosesituation darzustellen (Floyd et al., 2012; Monnier et al., 2004; Wagner et al., 2012). In der folgend durchgeführten Arbeit folgen wir den Empfehlungen der WHO-Kriterien aus dem Jahr 2011 welche einen einheitlichen Cut-off von glykosylierten Hämoglobin von 6.5% bzw. 6.9mmol/L im Nüchternzustand im venösen Plasma als Diagnosekriterium für DM festlegen (Gillett, 2009). Jedoch werden bei der Diagnose von Prädiabetes, einem Vorstadium des DM, unterschiedliche Grenzwerte angegeben.

Nüchtern Blutglukose von 110 bis 125 mg/dL (6.1 mmol/L to 6.9 mmol/L) WHO-Diagnosekriterien

- Zwei Stunden Glukose-Toleranz-Test: nach Einnahme der standardisierten 75 g Glucose-Lösung der Blutzuckerspiegel von 140 bis 199 mg/dL (7.8 bis 11.0 mmol/L)
- Glykosyliertes Hämoglobin zwischen 5.7 und 6.4% (Soliman et al., 2014)

Prädiabetes stellt eine diagnostische Grauzone dar mit erhöhtem Blutglukosespiegel, der aber noch nicht die diagnostischen Grenzwerte für Diabetes überschreitet (Soliman et al., 2014). Es konnte postuliert werden, dass 50% an Prädiabetes Erkrankten innerhalb von 10 Jahren in einen DM progressieren (Soliman et al., 2014). Prädiabetes gilt somit als ein hoher Risikofaktor eine DM Typ 2 zu entwickeln (Soliman et al., 2014).

1.2. Pathomechanismus des metabolischen Gedächtnisses

Der Pathomechanismus der zu diabetesbezogenen Komplikationen führt, wird in der Literatur oft als "Metabolic Memory" angeführt. Der Idee des "Metabolic Memory" liegen Schäden des Endotheliums zugrunde (Esper et al., 2006). Diese Gewebeschädigungen können gar nicht oder nur sehr langsam repariert werden und führen somit zu langfristigen negativen Effekten (Ceriello et al., 2009; Ihnat et al., 2007). Diverse Studien zeigen, dass nach langen hyperglykämischen Phasen, wie sie bei Dysglykämien typisch sind, selbst nach Normalisierung des Blutzuckerspiegels ein Prozess in Gang gesetzt wird, der weitere vaskuläre Komplikationen mit sich bringt (Ceriello, 2009; Drzewoski et al., 2009; Ihnat et al., 2007). Durch eine Glykosilierung mitochondrialer Proteine, während einer hyperglykämischen Periode, sollen die Mitochondrien zu einer Überproduktion von Sauerstoffanionen induziert werden, die zu den typischen endothelialen Schäden führen (Ceriello, 2003; Cselenyák et al., 2007). Diese Superoxide sollen eine Schlüsselrolle in der Aktivierung von pathogenetischen Stoffwechselwegen spielen und somit zur Ausbildung von diabetesbezogenen Komplikationen (Ceriello, 2003; Kang et al., 1996; Nishikawa et al., 2000). Es konnte in einigen mechanistischen Studien demonstriert werden, dass nicht die Hyperglykämie per se sondern vor allem eine ausgeprägte Glukosevariabilität oxidativen Stress induziert (Brownlee, 2005; Egi et al., 2009; Hermanides et al., 2010; Monnier et al., 2006). Mit diesen neuen Erkenntnissen wird Glukosevariabilität als neues Ziel zur Kontrolle von Blutglukose vorgeschlagen (Hermanides et al., 2010; Vincent, 2010). Generell sind Prädiabetes und DM verknüpft mit einer erhöhten Ausprägungswahrscheinlichkeit für kardiovaskuläre Erkrankungen, wodurch die Lebenserwartung der Erkrankten vor allem bei Auftreten von DM Typ 2 im jüngeren Erwachsenenalter erheblich sinkt (Bartnik et al., 2004; Faulds et al., 2012; Hu et al., 2001; Lotufo et al., 2001; Santaguida et al., 2005). So kann nach gängiger Studienlage die These gestützt werden, dass Dysglykämien und DM unabhängige Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse sind (Bartnik et al., 2004; Bild et al., 2002; Hu et al., 2001; Lotufo et al., 2001; Santaguida et al., 2005). Die häufigsten kardiovaskulären Todesursachen von Diabetikern sind Herzinfarkte und Schlaganfälle (Mahmood et al., 2014). Auch wird die Sterblichkeit von Diabetikern durch Nierenversagen und die ischämische Fußgangrän erhöht (Brunner et al., 2006; Hanefeld et al., 1996; Plantinga et al., 2010; Selvin et al., 2004). Ein erhöhter HbA1c-Wert zeigte in weiteren Studien eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit, eine Retinopathie zu entwickeln (Cho et al., 2013; Sabanayagam et al., 2009; Tsugawa et al., 2012; Xin et al., 2012).

1.3 Parameter der Glykämiekontrolle

Heute steht fest, dass Hyperglykämie einen großen Einfluss auf die Ausbildung von vaskulären Komplikationen hat und die Progredienz von endothelialen Schäden (Laakso et al., 1999; Stratton et al., 2000). Es gibt wenig Zweifel, dass ein dauerhaft erhöhter Glukosespiegel durch die Toxizität des Sauerstoffstresses schädigende Eigenschaften am Endothel von Blutgefäßen aufweist (Ceriello et al., 2004; Hill et al., 2011; Marling et al., 2013; Monnier et al., 2002; Temelkova-Kurktschiev et al., 2000; Zhou et al., 2011). Dieses erhöhte Risiko konnte in zahlreichen weiteren Studien, in denen der HbA1c-Wert als Indikator für eine Hyperglykämie genommen wurde, bestätigt werden (Stacey et al., 2015; Zhang et al., 2012). Hyperglykämie bzw. ein erhöhter HbA1c-Wert ist der häufigste Parameter für die Beschreibung des Schweregrades einer Dysglykämie und deren progredienten Krankheitsverlauf (Gorus et al., 2006; Sacks et al., 2002). Es kommen nun jedoch immer mehr Zweifel auf, ob die bedingte Aussagekraft des HbA1c-Wertes ausreicht, um diabetesbezogene Komplikationen darzustellen (Haffner et al., 1990; Hu et al., 2002; Stern, 1995). Prospektive Studien zeigten nur eine mäßige Assoziation zwischen dem HbA1c als Marker der durchschnittlichen Glukosebelastung der Erythrozyten und kardiovaskulären Ereignisse bzw. Mortalität (Duckworth et al., 2009; Patel et al., 2008; Turner et al., 1998). Weiterhin wurde beobachtet, dass der HbA1c als Parameter nur eine unzureichende Assoziation mit oxidativem Stress hat und somit nur bedingt zur Voraussage von Langzeitfolgen eines DM herangezogen werden kann (Costa et al., 2007; Engler et al., 2011; Hanefeld et al., 2010; Mazze et al., 2008; Monnier et al., 2006). Ein erhöhter Blutzuckerspiegel ist nur ein Faktor von vielen, der die Mortalität in Diabeteserkrankten beeinflusst (Hill et al., 2011; Marling et al., 2013; Temelkova-Kurktschiev et al., 2000; Zhou et al., 2011). Die Langzeitschäden, die durch Diabetes hervorgerufen werden, sind multifaktoriell und bedürfen umfassenderer Diagnosemethoden (Klonoff, 2005). Neben hyperglykämischen Phasen spielen auch Hypoglykämien und die Blutglukoseschwankung für die Mortalität in Diabetespatienten eine Rolle (Ceriello et al., 2008; McCoy et al., 2012; Monnier et al., 2008; Wentholt et al., 2008). Insbesondere Hypoglykämien machen einen wichtigen Risikofaktor für diabetesassoziierte Morbidität und Mortalität aus (Bartnik et al., 2004; Brunner et al., 2006; Hu et al., 2001; Lotufo et al., 2001; Santaguida et al., 2005; Yakubovich et al., 2011). In einer US-amerikanischen Studie zählten Hypoglykämien zu den häufigsten Komplikationen in hohen Altersgruppen (Huang et al., 2014). Da schwere Hypoglykämie zu kognitiver Dysfunktion, Unfällen, Koma und sogar Tod führen kann, liegt eine wichtige Aufgabe in der Optimierung der Diabeteskontrolle (Gold et al., 1993; Huang et al., 2014; Lincoln et al., 1996). Insbesondere Hypoglykämien in der Nacht können zu lebensbedrohlichen Arrhythmien führen und wurden in der Literatur als "Dead-in-Bed" Syndrom bekannt (Gill et al., 2008; Tanenberg et al., 2010). Bei der Verbesserung der

Überlebenschancen bei Typ-2-Diabetes ist es deshalb gerade bei älteren Patienten wichtig, das Risiko für Hypoglykämien zu senken (Huang et al., 2014). Auch kann durch den HbA1c die Glukosevariabilität mit akuten Auf- und Abwärtstrends nicht erfasst werden (Monnier et al., 2008). Starke Glukoseschwankungen können unabhängig vom durchschnittlichen Glukosewert oxidativen Stress induzieren (Esposito et al., 2002; Monnier et al., 2006). Weiterhin konnte schon gezeigt werden das ausgeprägte Glukosevariabilität ein unabhängiger Prädiktor für Hypoglykämien ist (Pistrosch et al., 2015). Glukosevariabilität könnte deshalb ein unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen sein (Ceriello, 2005). Alle diese Faktoren, die zu einer erhöhten Morbidität führen, werden durch den heute verwendeten HbA1c jedoch nicht erfasst (Engler et al., 2011). Im Licht aktueller Forschungsergebnisse muss die Glukosekontrolle recharakterisiert und Faktoren wie Glukosevariabilität und starke Auf- bzw. Abwärtstrends des Glukoseverlaufs erfasst werden (Brownlee et al., 2006; Kilpatrick et al., 2006; Monnier et al., 2006). Es ist eine umfangreichere Glykämiekontrolle möglich und es stellt sich deshalb die Frage, ob die Diagnose von DM durch mehr Parameter als dem OGTT und HbA1c charakterisiert werden sollte (Klonoff, 2005). Es können Diagnosemethoden wie CGMS verwendet werden, um das multifaktorielle Krankheitsbild in vollem Maße darzustellen und Glukosehomöostase beeinflussende Faktoren wie glykämische Variabilität aufzuzeigen (Hanefeld et al., 2014a; Hanefeld et al., 2010; Mazze et al., 2008).

1.4 CG-Monitoring

Diverse Studien postulieren die Glukosevariabilität und insbesondere die Langzeit-Glukosevariabilität als potentiellen Risikofaktor für die Ausbildung von diabetischen Komplikationen (Chen et al., 2013; Soupal et al., 2014; Su et al., 2013; Su et al., 2011; Wang et al., 2014). Die in den letzten Jahren immer häufiger zur Anwendung kommende CGMS zeigt eine verlässliche Darstellung des Blutzuckers und hat insbesondere die Darstellung der kurzfristigen Blutglukoseschwankungen revolutioniert (Chen et al., 2011). Mit der Einführung des CGMS war es möglich kurzfristige hohe und niedrige Glukosespitzen sowie die Glukosevariabilität detailliert im Tagesverlauf im Alltagsleben darzustellen, indem Messungen im Interstitium verwendet wurden, die Rückschlüsse auf die Glukosekonzentration im Blut zulassen (Klonoff, 2005). Es ist möglich, Trends über die Richtung, Höhe, Dauer und Frequenz von Blutglukoseschwankungen im Tagesverlauf zu messen (Klonoff, 2005). Gleichzeitig können verschiedene Parameter wie Standardabweichung der Blutglukose (SD), Mittelwert der Blutglukose (MBG), Index der hohen Blutglukose (HBGI), Mittelwert der täglichen Glukoseunterschiede (MODD) und mittlere Auslenkung der Amplitude des Blutzuckers (MAGE) zur Darstellung der

glykämischen Variabilität kommen (Chen et al., 2013; Chen et al., 2011). So verbessern die generierten Glukosdaten das Behandlungsmanagement von Patienten mit DM (Bode et al., 2004; Gross et al., 2000; Høj-Hansen et al., 2005; Klonoff, 2005; Monnier et al., 2007; Potts et al., 2002). Im Vergleich zu herkömmlichen intermittierenden Blutglukosemessungen, die drei oder vier mal am Tag durchgeführt werden können, gibt die CGM einen größeren Einblick in den Glukoseverlauf innerhalb eines Tages und zwischen den Tagen (Klonoff, 2005). Dies kann ungewollte Perioden der Hypo- bzw. Hyperglykämie aufdecken, sodass gefährliche hyper- oder hypoglykämische Wellen aufgedeckt und behandelt werden können (Gross et al., 2000; Klonoff, 2005; Monnier et al., 2007). Weiterhin konnten Studien keinen Zusammenhang zwischen Glukosevariabilität und dem Risiko von mikrovaskulären Komplikation wie Retinopathie oder Nephropathie nachweisen (Kilpatrick et al., 2006; Lachin et al., 2008; Service et al., 2001; Siegelaar et al., 2009). Jedoch zeigt sich eine positive Korrelation zwischen glykämischer Variabilität und der Ausprägung von mikrovaskulären Komplikationen in Typ 1 DM gemessen mit CGM, während es keine Korrelation gemessen mit SMBG gab (Soupal et al., 2014). Dies zeigt auch, dass durch die genauere Darstellung der Glukosekurve durch das CGM neue Risikofaktoren wie Glukosevariabilität neu bewertet werden müssen. Weitere Studien demonstrieren, dass kurzzeitige Glukosevariabilität, gemessen durch CGM, mit der Schwere von koronarer Herzkrankheit assoziiert ist (Su et al., 2011). Auch wurde gezeigt, dass die Langzeitglukosevariabilität im nüchternen Zustand im venösen Plasma als prognostischer Faktor für kardiovaskuläre Mortalität in älteren Patienten genutzt werden kann (Muggeo et al., 1995). Studien in denen der MAGE des CGM verwendet wurde, beobachteten einen ungünstigen Effekt von hoher Glukosefluktuation auf den Verlauf von Patienten mit akutem Myokardinfarkt (Su et al., 2013; Wang et al., 2014). Studien in denen der Fokus auf der Ermittlung von subklinischer Atherosklerose lag, unterstützen die Anzeichen, dass es eine Assoziation der Glukosevariabilität in DM1 und DM2 gibt (Barbieri et al., 2013; Esposito et al., 2004; Snell-Bergeon et al., 2010). Gleichzeitig werden auch gegenteilige Ergebnisse postuliert, sodass eine Reproduzierbarkeit von Ergebnissen ein Kernpunkt bleibt. Es zeigten sich in Studien keine Assoziation bezüglich einer Retinopathie in DM Typ 1 und DM Typ 2 (Sartore et al., 2013). Weitere Studien wie die HEART2D wiesen keine Assoziation zwischen der mittleren absoluten Glukose (MAG) und kardiovaskulären Endpunkten auf (Siegelaar et al., 2011). Die kontroverse Datenlage und die Tatsache, dass es bezüglich der Glukoseparameter für die Beschreibung der Glukosevariabilität weder randomisierte Studien noch einen standardisierten Goldstandard gibt, macht die Vergleichbarkeit der Ergebnisse in Bezug auf die Glukosevariabilität schwierig. Eine Reihe verschiedener Parameter wurden und werden genutzt, um die Glukosevariabilität zu beschreiben. Verschiedene Parameter wie das M-value, der J-index, die Methode (CONGA)-n und biochemische Verfahren wie Serum 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG) level

wurden zur Beschreibung der Glukosevariabilität herangezogen (Dungan et al., 2006; Kim et al., 2013; Kishimoto et al., 1995; McDonnell et al., 2005; Moberg et al., 1993; Schlichtkrull et al., 1965). Diese zeigten jedoch eine unpraktische Handhabung oder zu komplexe Berechnungen. Zur Beschreibung der Glukosevariabilität haben sich deshalb MAGE und SD durchgesetzt. Die bis heute am häufigsten benutzte Methode ist die SD, welche mit dem SMBG als auch mit CGM berechnet werden kann (Ali et al., 2008; Egi et al., 2006; Hermanides et al., 2010; Krinsley, 2008; Meyfroidt et al., 2010; Waeschle et al., 2008). Oft wird im Zuge eines CGM auch ein MAGE (Mean Amplitude of Mean Excursion) durchgeführt. Während einer Messperiode von 24 Stunden und länger werden die gemessenen Glukoseauslenkungen genutzt um mit Hilfe eines Algorithmus den MAGE in Bezug zu seinem mittleren Glukosewert zu berechnen (Baghurst et al., 2011; Jung et al., 2015). In meiner Arbeit wird sich auf den Parameter SD des CGM, gemittelt über 48- 72 Stunden, als Darstellung der interstitiellen Glukosevariabilität konzentriert. Gegebener Parameter legt eine gute Darstellung der Glukosevariabilität innerhalb und zwischen verschiedenen Tagen dar und ist im Klinikalltag leicht handhabbar (Chen et al., 2013).

1.5 Arbeitshypothese und Fragestellung

Prospektive Studien demonstrierten nur eine geringe Assoziation zwischen dem HbA1c als Marker der durchschnittlichen Glukosebelastung der Erythrozyten und kardiovaskulären Ereignisse bzw. Mortalität (Duckworth et al., 2009; Patel et al., 2008; Turner et al., 1998). Meist kam dieser Zusammenhang erst nach mehr als 10 Jahren Nachbeobachtung der ursprünglichen Studienpopulation zum Vorschein (Duckworth et al., 2009; Turner et al., 1998). Kontinuierliche Glukosemonitoringsysteme erlauben hingegen über einen Zeitraum von mehreren Tagen eine zuverlässige Erfassung der mittleren Glukosebelastung und ihrer Dynamik (Klonoff, 2005). Eigene Voruntersuchungen erbrachten dabei relativ stabile individuelle "Glukosemuster" im Tagesverlauf, die sich bei stabiler antiglykämischer Therapie auch Jahre später noch nachweisen lassen. Vorrangiges Ziel der Arbeit ist es deshalb zu testen, ob Parameter der Glykämiekontrolle mit zukünftigen Mikroangiopathien, Mortalität und kardiovaskulären Ereignissen assoziiert sind.

2. Material und Methoden

2.1 Datenmanagement

Bei den verwendeten Daten handelt es sich um studienbezogene Daten aus den Studien GLORY, ORIGIN und Augenstudie Novartis. Nach Abschluss der Studien wurden die Probanden innerhalb routinemäßiger Folgeuntersuchungen eingeladen und anamnestische, klinische sowie Laborparameter erhoben. Die Daten wurden pseudonymisiert und regelmäßig sowohl im studienzentrumseigenen ClinT-System als auch in den Archiven aktualisiert. Um Datenschutzrechtliche Bestimmungen einzuhalten wurden mir alle Daten anonymisiert zur Verfügung gestellt und dienen als Basis für meine Analysen.

2.2 Ethische, rechtliche und regulatorische Aspekte

Alle erhobenen Daten dienen ausschließlich wissenschaftlichen Zwecken. Die Studie wird in Einklang mit der Deklaration von Helsinki und den geltenden berufsrechtlichen Bestimmungen durchgeführt. Diese Studie birgt weder Vorteile noch Nachteile für die Teilnehmer. Jedoch gibt sie die Möglichkeit eines besseren Verständnisses, ob das CGM-System geeignet ist, prospektiv Aussagen über das Auftreten verschiedener diabetesbezogener Endpunkte zu treffen, sodass frühzeitig Änderungen im Therapiekonzept erwogen werden können. Die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der TU Dresden hat die Durchführung dieser Arbeit genehmigt (EK 4012017). Alle zur Auswertung genutzten Daten wurden anonymisiert, sodass dass der Datenschutz sowohl für alle Probandendaten als auch für die Daten der teilnehmenden Ärzte gewahrt bleibt.

2.3 Studiendesign

Es handelt sich um eine retrospektive Kohortenstudie mit zusätzlicher prospektiver Endpunkterhebung basierend auf drei Forschungsprojekten, genannt GLORY, ORIGIN, Novartis Augenstudie am Studienzentrum für metabolisch-vaskuläre Medizin, GWT TU-Dresden GmbH in Dresden im Zeitraum 2010-2013. Die gesammelten anamnestischen, klinischen und klinisch-labordiagnostischen Parameter sowie die Blutzuckermessungen des CGM wurden aus den Archiven zu einer Datenbank zusammengefasst und zur Erstellung von Fallgruppen verwendet. Zusätzlich wurden durch telefonische Interviews und routinemäßig erhobene Daten im Rahmen von Folgeuntersuchungen am Studienzentrum

klar definierte kardiovaskuläre Ereignisse ermittelt, die sich nach Durchführung des CGM manifestiert haben.

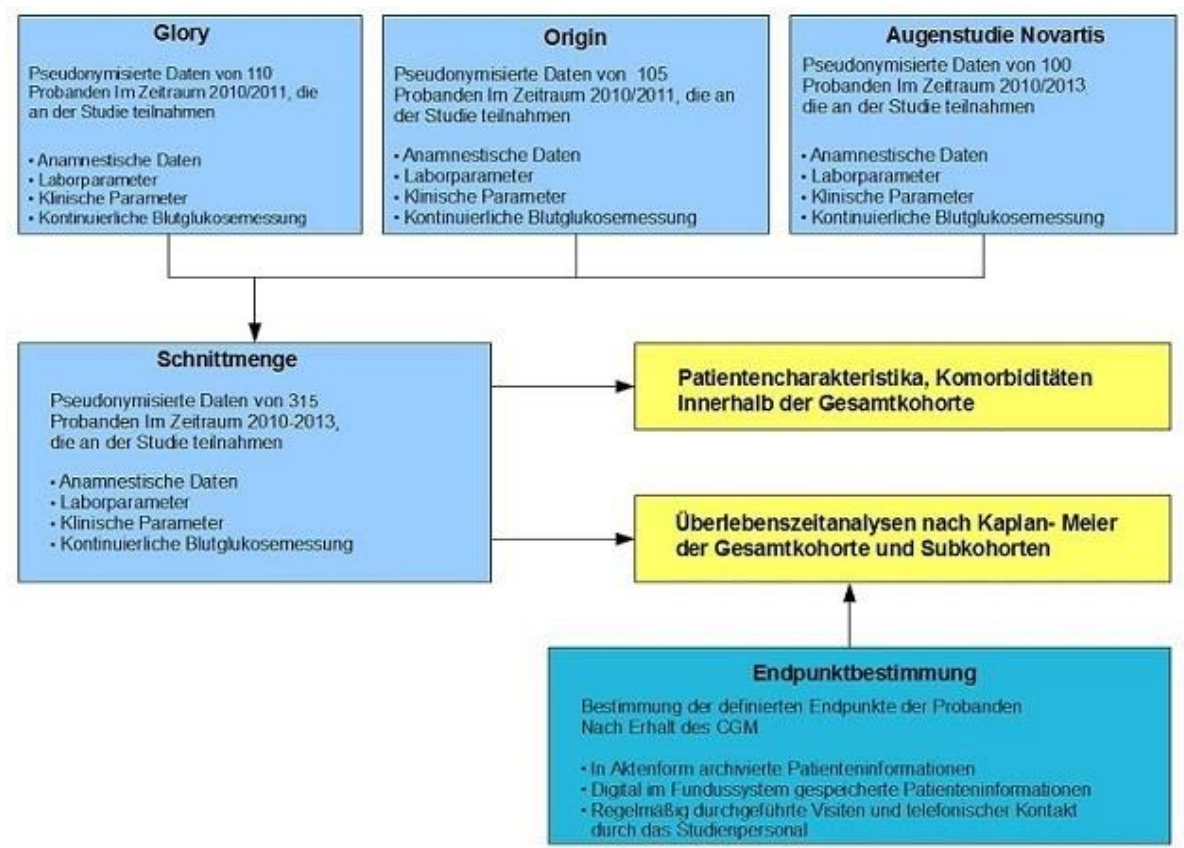


Abbildung 1: Zusammensetzung der verwendeten Studienpopulation und Beschreibung der Endpunktbestimmung für die statistischen Analysen

2.4 Studienpopulation

Die Analysen basieren auf einer Erhebung dreier Forschungsprojekte am Studienzentrum für metabolisch-vaskuläre Medizin, GWT TU-Dresden GmbH im Zeitraum 2010-2013. Die Studienpopulation ist aus drei Einzelstudien zusammengesetzt. Jede Studie unterliegt unterschiedlichen Ein- und Ausschlusskriterien. Die benötigten Daten liegen teils archiviert in Aktenform als auch digitalisiert vor. Einbezogen in die Untersuchung wurden insgesamt 315 Personen, die jeweils an einer der drei Studien (GLORY, ORIGIN, Augenstudie) teilgenommen und ein mehrtägliches CG-Monitoring erhalten haben. Weiterhin werden alle innerhalb der Studien erhobenen anamnestischen, klinischen und klinisch-labordiagnostischen Parameter verwendet. Im Folgenden werden alle Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien der einzelnen Studien genannt.

2.5 Auswahlkriterien

2.5.1 Ein- und Ausschlusskriterien der Studie ORIGIN

ORIGIN

In der multizentrisch durchgeführten ORIGIN Studie wurde getestet, ob die zusätzliche Gabe vom Basalinsulin Glargine einen Effekt auf das Auftreten von kardiovaskulären Events in Patienten mit frühem Typ 2 Diabetes und Prädiabetes hat (ORIGIN Trial Investigators et al., 2012; ORIGIN Trial Investigators et al., 2008). Hier handelt es sich um eine Subgruppe von Patienten, die im Rahmen eines Amendements zur Originalstudie ein CGM erhielten.

Einschlusskriterien:

Eingeschlossen in die Studie wurden Männer und Frauen im Alter von ≥ 50 Jahre mit einer beeinträchtigten Nüchternglukose (≥ 6.1 and < 7 mmol/L) oder beeinträchtigter Glukosetoleranz (ie, ≥ 7.8 and < 11.1 mmol/L) ohne früher diagnostizierten Diabetes Typ 2 (7.0 mmol/L). Weitere Einschlusskriterien sind ein Knöchel-Brachial-Index von < 0.9 , eine signifikante Stenose auf dem Angiogramm der Koronararterien, Karotiden oder unteren Extremitäten ($\geq 50\%$ Stenose), ein vorausgegangener Myokardinfarkt oder Schlaganfall (≥ 5 Tage vor der Randomisierung) sowie Revaskularisierung der koronar-, karotiden- oder peripheren Arterien sowie eine Angina mit dokumentiertem ischämischen Wechsel (mindestens 2mm ST-Senkung während eines Belastungs-EKGs oder einer kardialen Bildgebung mit positiver Ischämie) oder eine instabile Angina mit dokumentiertem ischämischem Wechsel (Senkung der ST- Strecke von mindestens 1mm oder Erhöhung des Troponin oberhalb der normalen Werte aber unterhalb der Werte für die Diagnose für einen akuten Myokardinfarkt). Patienten mit einer Mikroalbuminurie oder klinischen Albuminurie (Albumin: Kreatininratio ≥ 30 $\mu\text{g}/\text{mg}$ einmalig oder über die Zeit gesammelten Urin mit Albuminexkretion ≥ 20 $\mu\text{g}/\text{min}$ oder ≥ 30 mg/24 Stunden oder Gesamtproteinexkretion von ≥ 500 mg/24 Stunden) als auch eine linksventrikuläre Hypertrophie diagnostiziert durch Ekg oder Echokardiogramm führten ebenfalls zu einem Einschluss. Des Weiteren wurden in die Studie Probanden aufgenommen, die ein orales Antidiabetikum vom Typ Sulfonylate, Biguanide, Thiazolidmedione, alpha-glukosid-inhibitoren und Meglitinide in einer stabilen Dosis von wenigsten 10 Wochen während der Zeit des Screenings (oder für 10 Wochen vor einer Hospitalisation bei einem CV event) einnehmen und einen gemessenen glykosylierten Hämoglobin von $< 9\%$ aufwiesen. Ein negativer Schwangerschaftstest für Frauen im geburtsfähigen Alter und die Einwilligung dieser Frauen eine zuverlässige Methode zur Schwangerschaftsverhütung während der

Studie zu verwenden, war für die Teilnahme Voraussetzung. Eine schriftliche Einwilligung der teilnehmenden Person nach erfolgter Aufklärung muss vorliegen.

Ausschlusskriterien:

Als Ausschlusskriterien lagen ein diagnostizierter Typ 1 Diabetes, ein Kreatinin im Serum von >2.0 mg/dL ($176 \mu\text{mol/L}$) ein glykosyliertes Hämoglobin von $\geq 9\%$ und positiver Anti-GAD Ab (anti-glutamic acid decarboxylase antibody) in der Vergangenheit vor. Andere Erkrankungen wie eine Infektion mit HIV, eine Behandlung gegen eine Hyperlipidämie, erhöhter Blutungsneigung als auch eine NYHA von III oder IV sowie eine aktive Lebererkrankung mit Alanine Aminotransferase (ALT) oder Aspartat Aminotransferase (AST) von >2.5 führten ebenfalls zu einem Ausschluss. Ausgeschlossen von der Studie wurden weiterhin Herztransplantation oder eine erwartete Herztransplantation, ein koronararterieller Bypass innerhalb der letzten 4 Jahre und ein erwartetes Überleben von weniger als 3 Jahren.

Auch eine medikamentöse Einnahme von zwei oder mehr oralen Antidiabetikern, eine chronische Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden und der Erhalt einer ambulanten Insulintherapie oder die Einnahme von gerinnungshemmenden Medikamenten führten zum Ausschluss. Probanden mit einer Hypersensitivitäten dem untersuchten Produkten gegenüber sowie Schwangere oder stillende Frauen durften nicht an der Untersuchung teilnehmen.

2.5.2 Ein- und Ausschlusskriterien der Augenstudie Novartis

Augenstudie Novartis

Primäres Ziel dieser explorativen, multizentrischen Studie war die Validierung von neuen Biomarkern zum Gefäßrisiko bei Patienten mit DM Typ 2 mit Visusbeeinträchtigung mit und ohne diabetischen Makulaödem. Als sekundäres Ziel wurden die Erfassung bekannter und neuer Risikofaktoren sowie die Qualität der Diabeteseinstellung und das Risikofaktoren-niveau untersucht (Hanefeld et al., 2017).

Einschlusskriterien:

Eingeschlossen in die Studie wurden Frauen und Männer im Alter von 50 bis 80 Jahren mit einem diagnostizierten DM 2. Weitere Einschlusskriterien waren eine Diabetesdauer zwischen 5 und 25 Jahren, ein HbA1c zwischen 6.5 und 9.0%, sowie einer diagnostizierten Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödem. Des Weiteren muss eine schriftliche Einwilligung der teilnehmenden Person nach erfolgter Aufklärung vorliegen.

Ausschlusskriterien:

Als Ausschlusskriterien lagen ein CRP oberhalb von 10 mg/l, vererbte oder erworbene Immunerkrankung eine Co-medikation bezüglich Entzündungen und Immunreaktionen sowie eine stattgehabte intravitreale Anti-VEGF Therapie/Steroidtherapie oder eine intraokuläre Chirurgie innerhalb der letzten 3 Monate vor. Andere Ursachen für Visusreduktion und Antikoagulantien (z. B. Falithrom, Heparin etc.) führen ebenfalls zu einem Ausschluss. Schwangere sowie stillende Frauen dürfen nicht an der Untersuchung teilnehmen.

2.5.3 Ein- und Ausschlusskriterien der Studie GLORY**GLORY**

Ziel dieser Studie war die Evaluierung der Effektivität und Sicherheit einer Therapie mit dem Basalinsulin Glargin im Vergleich zu Metformin als „First Line Drug“ bei Probanden mit Typ 2 Diabetes, die im HbA1c-Zielbereich ($< 7\%$) eingestellten waren (Pistrosch et al., 2013).

Einschlusskriterien:

Eingeschlossen in die Studie wurden männliche und weibliche Patienten im Alter > 35 und < 75 Jahre mit bekanntem Typ 2 Diabetes (Frühstadium: < 5 Jahre). Weitere Einschlusskriterien waren ein HbA1c von $>7.0 < 8,0\%$ bzw. $8,5\%$ falls frühere Gabe von oralen Antidiabetikern. Des Weiteren muss eine schriftliche Einwilligung der teilnehmenden Person nach erfolgter Aufklärung vorliegen.

Ausschlusskriterien:

Zum Ausschluss aus der Studie führte eine Behandlung mit >1 OAD in der Vergangenheit als auch eine Behandlung mit Insulin sowie die Gabe von systemischen, oralen oder injizierbaren Kortikosteroiden, Cumarinderivate (Falithrom, Marcumar usw.) oder die intravaskuläre Gabe von jodhaltigen Kontrastmittel. Des Weiteren führte ein akutes Koronarsyndrom von < 6 Monate, eine Respiratorische Insuffizienz, ein frischer Myokardinfarkt, Schock, akute Alkoholintoxikation, Alkoholismus als auch schwere Leber und Nierenerkrankungen zum Ausschluss aus der Studie. Weitere Erkrankungen die zum Ausschluss führten, sind Erkrankungen der Nebenniere, der Hypophyse oder der Schilddrüse als auch akute und chronische Erkrankungen, die zu einer Gewebshypoxie führen können sowie diabetische Ketoazidose als auch diabetisches Präkoma. Anamnestisch erhobene Befunde wie eine Überempfindlichkeit gegenüber einem der eingesetzten Medikamente oder deren Inhaltsstoffe bzw. ähnlicher chemischer Struktur führen ebenfalls zum Ausschluss sowie ebenfalls Alkohol- und/oder Drogensucht - oder

sonstige Erkrankungen, die es der oder dem Betreffenden nicht erlauben, Wesen und Tragweite sowie mögliche Folgen der klinischen Prüfung abzuschätzen. Weiterhin werden Schwangere oder stillende Frauen von der Studie ausgeschlossen. Eine Ausnahme bilden Frauen im gebärfähigen Alter die folgende Kriterien erfüllen: Anwendung einer regelmäßigen Verhütungsmethode mit Fehlerquote $<1\%$ pro Jahr (z. B. Implantate, Depotsorten, orale Kontrazeption, Intrauterinpessar) oder postoperativ (6 Wochen nach beidseitiger Ovariectomie mit oder ohne Hysterektomie).

2.6 CGM-System

Das biochemische Funktionsprinzip der kommerziell verfügbaren CGM-Systeme beruht auf der elektrochemischen Glukosemessungen durch Biosensoren (Valgimigli et al., 2010). Das hier verwendete Messsystem Medtronic Ipro2 besteht aus zwei Komponenten (Medtronic, 2016; Klonoff, 2005). Der Nadelsensor wird über die Haut eingestochen und kommt im Subkutangewebe zu liegen, sodass die Glukosekonzentration in der interstitiellen Flüssigkeit gemessen werden kann (Medtronic, 2016). Der Sensor überträgt die gemessenen Daten auf ein tragbares Lesegerät, das den Patienten die Werte anzeigt. Ferner können durch das Lesegerät aktuell gemessene Glukosekonzentration, grafischer Verlauf der gemessenen Werte über eine bestimmte Zeitspanne und Trendverläufe dargestellt werden (Medtronic, 2016). Messungen mit CGM-Geräten sind nicht so exakt wie konventionelle kapilläre Blutzuckermessungen (Buckingham, 2008). Das Medtronic Ipro2 zeigt aktuell einen MARD-Wert (Mean Absolute Relative Difference) von ca. 11% im Bezug zu Kapillarblutmessungen. Diese Ungenauigkeit der Messungen ist abhängig von der Glukosekonzentration sowie aber auch von der Dynamik. Starke Schwankungen und Konzentrationen im hypoglykämischen Bereich führen zu ungenaueren Messergebnissen als stabile Glukoseverhältnisse im eu- und hyperglykämischen Bereich (Rodbard, 2016). Weiterhin führen Faktoren wie Druck und Medikamenteninteraktion mit Paracetamol zu einer verringerten Messgenauigkeit (Baysal et al., 2014, Maahs et al., 2015). Die interstitiellen Messungen erfolgten in 5 minütigen Abständen. Zusätzlich zu diesen Messungen werden zum gegenwärtigen Zeitpunkt im verwendeten Medtronic Ipro2-System alle zwei Tage eine invasive Messung aus dem Kapillarblut zur Kalibrierung benötigt (Medtronic, 2016). Das verwendete Gerät Medtronic Ipro2 zeigt eine zeitliche Verzögerung von 3-5 Minuten gegenüber gleichzeitig gemessenen Glukosewerten aus dem Kapillarblut (Medtronic, 2016). Diese Zeitverzögerung ist vor allem bei starken Blutzuckerschwankungen vergrößert (Buckingham, 2008). Durch eine begrenzte Lebensdauer des Sensors des Medtronic Ipro2 Systems muss eine Erneuerung nach 3 Tagen erfolgen (Medtronic, 2016).

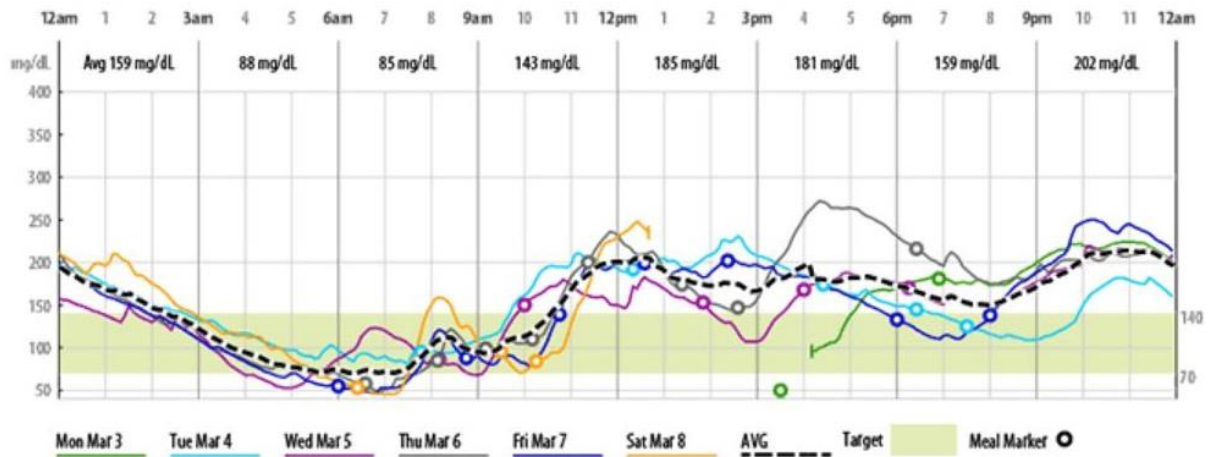


Abbildung 2: Darstellung einer Glukosekurve im Interstitium in mg/dl im Tagesverlauf durch das CGM-System gemessen. Quelle: <https://professional.medtronicdiabetes.com/ipro2-professional-cgm>.

Abbildung 2 zeigt einen Ausschnitt des interstitiellen Glukosespiegels im Tagesverlauf. Es kommen die farblich markierten Glukoseverläufe der gemessenen Einzeltage in einem Zeitfenster von 24 Stunden zur Darstellung. Weiterhin kann der mittlere Glukoseverlauf (AVG) im gemessenen Zeitraum dargestellt werden. Innerhalb des CGMS können auch Marker gesetzt werden die eine Zuordnung der Mahlzeiten im Tagesverlaufen erlauben. Aus diesen Glukoseverläufen, der einzeltägigen und mehrtägigen Messungen, können statistische Werte, wie Mittelwert des Glukosespiegels, Standardabweichung der interstitiellen Glukoseschwankungen, minimale und maximale Glukosespitzen für einzelne Zeiträume sowie der MAGE errechnet werden (Klonoff, 2005; Schulz, 2010).

2.7 Parameternaufzählung

Im Folgenden sind die zu erhebenden Parameter, welche für die Analysen verwendet werden, in kategorisierten Tabellen zusammengetragen.

2.7.1 Ermittelte Parameter

Blutdruck und Blutzuckerparameter

Tabelle 1: Auflistung der für die statistischen Analysen verwendeten glykämischen Parameter durch das CGM-System gemessen

Parameter	Beschreibung
SensVal_D2(StM)	Anzahl der gemessenen Datenpunkte
Datum_D2(StM)	Datum des durchgeführten CGM
MeanIG(StM)	Mittlerer Glukosespiegel in mmol/L
SdiG(StM)	Standardabweichung
MiniG(StM)	Niedrigster Glukosespiegel in mmol/L
MaxiG(StM)	Höchster Glukosespiegel in mmol/L
Durhyper(StM)	Zeit in hyperglykämischen Bereich in Minuten (> 7,8 mmol/L)
Durlimit(StM)	Zeit im Normbereich in Minuten (3,9- 7,8 mmol/L)
Durhypo(StM)	Zeit in hypoglykämischen Bereich in Minuten (<3,9 mmol/L)
Min22-6(StM)	Niedrigster Blutzuckerwert zwischen 22-6 Uhr in mmol/L

Klinisch-labordiagnostische Parameter und Vitalparameter

Tabelle 2: Auflistung der für die statistischen Analysen verwendeten klinisch-labordiagnostischen Parameter

Parameter	Beschreibung
HbA1c	Glykosyliertes Hämoglobin in Prozent
PG0	Nüchtempasmaglukose in mmol/L
hsCRP	Hochsensitives reaktives C-Protein in mg/L
Chol	Cholesterin in mmol/L
TG	Triglyzeride in mmol/L
HDL	High-Density-Lipoprotein-Cholesterin in mmol/L
LDL	Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin in mmol/L
CreaS	Kreatinin Serum in µmol/l
eGFR	Glomeruläre Filtrationsrate nach MDRD in ml/min
CreaU	Kreatinin im Urin in µmol/l
Albuminurie	Albumin im Urin in mg/L
UACR	Verhältnis von Albumin zu Kreatinin im Urin in mg/g

Anthropometrische Parameter und Blutdruck

Tabelle 3: Auflistung der für die statistischen Analysen verwendeten anthropometrischen Parameter und Blutdruckparameter

Parameter	Beschreibung
RR_sys_V1	Systolischer Blutdruck in mmHg
RR_dias_V1	Diastolischer Blutdruck in mmHg
Größe	Körpergröße in cm
BMI	Body-Maß-Index in kg/m ²
Hüfte	Hüftumfang in cm
Taille	Taillenumfang in cm
Gewicht	Körpergewicht in kg

Familienanamnese

Tabelle 4: Auflistung der für die statistischen Analysen verwendeten Parameter aus der Familienanamnese

Parameter	Beschreibung
FA_Mu_AMI	Mutter akuter Myokardinfarkt
FA_Mu_Apo	Mutter Apoplex
FA_Mu_TIA	Mutter transitorische ischämische Attacke
FA_Mu_pAVK	Mutter periphere arterielle Verschlusskrankheit
FA_Mu_DM	Mutter Diabetes Mellitus
FA_Mu_Hypert	Mutter Hypertonie
FA_Va_AMI	Vater akuter Myokardinfarkt
FA_Va_Apo	Vater Apoplex
FA_Va_TIA	Vater transitorische ischämische Attacke
FA_Va_pAVK	Vater periphere arterielle Verschlusskrankheit
FA_Va_DM	Vater Diabetes Mellitus
FA_Va_Hypert	Vater Hypertonie
FA_Geschw_AMI	Geschwister akuter Myokardinfarkt
FA_Geschw_Apo	Geschwister Apoplex
FA_Geschw_TIA	Geschwister transitorische ischämische Attacke
FA_Geschw_pAVK	Geschwister periphere arterielle Verschlusskrankheit
FA_Geschw_DM	Geschwister Diabetes Mellitus
FA_Geschw_Hypert	Geschwister Hypertonie

Vegetative Anamnese

Tabelle 5: Auflistung der für die statistischen Analysen verwendeten Parameter aus der Genussmittelanamnese

Parameter	Beschreibung
Rauchen	Rauchen
Rauch_menge	Zigaretten pro Woche
Alk	Alkoholkonsum
Alk_menge	Alkoholmenge pro Woche

Eigenanamnese

Tabelle 6: Auflistung der für die statistischen Analysen verwendeten Parameter aus der Eigenanamnese

Parameter	Beschreibung
Alter	Lebensalter in Jahren
Geschl	Geschlecht
Rass	Rasse
Gruppe_DM	Diabetesstatus
DM_Dauer	Zeitdauer seitdem Diabetes Mellitus diagnostiziert wurde in Jahren
An_AMI	Akuter Myokardinfarkt
An_AMI_Dat	Akuter Myokardinfarkt Datum
An_Angina	Angina Pectoris
An_Angina_Dat	Angina Pectoris Datum
An_Apo	Apoplex
An_Apo_Dat	Apoplex Datum
An_TIA	Transitorische ischämische Attacke
An_TIA_Dat	Transitorische ischämische Attacke Datum
An_pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
An_pAVK_Dat	Periphere arterielle Verschlusskrankheit Datum
An_Hypert	Hypertonie
An_Hypert_Dat	Hypertonie Datum
An_FSS	Fettsäurestoffwechselstörung
An_FSS_Dat	Fettsäurestoffwechselstörung Datum
An_Hrhyt	Herzrythmusstörung
An_Hrhyt_Dat	Herzrythmusstörung Datum
An_Hyperuri	Hyperurikämie
An_Hyperuri_Dat	Hyperurikämie Datum
AN_OSAS	Obstruktive Schlafapnoe
AN-OSAS_Dat	Obstruktive Schlafapnoe Datum
AN_micr_Retinopat	Diabetische Retinopathie
An_micr_Retinopat_Dat	Diabetische Retinopathie Datum
An_Neuropat	Neuropathie
AN_Neuropat_Dat	Neuropathie Datum
An_Herzins	Herzinsuffizienz
An_Herzins_Dat	Herzinsuffizienz Datum

2.7.2 Primäre Endpunkte

Der primäre Endpunkt wird aus der Kombination der verschiedenen definierten kardiovaskulären Ereignisse gebildet. Die Endpunktbestimmung wurde aus den archivierten Daten, durch telefonisch geführte Interviews und die regelmäßig im klinischen Forschungszentrum durchgeführten Untersuchung durch einen Studienarzt ermittelt.

Diabetesbezogene Endpunkte

Tabelle 7: Auflistung der für die statistischen Analysen verwendeten kardiovaskulären Endpunkte

End_diab_nephropat	Endpunkt diabetische Nephropathie
End_diab_nephropat_dat	Endpunkt diabetische Nephropathie Datum
End_Dial_Ther	Endpunkt Dialysetherapie
End_Dial_Ther_dat	Endpunkt Dialysetherapie Datum
End_Retinfarkt	Endpunkt Retinainfarkt
End_Retinfarkt_dat	Endpunkt Retinainfarkt Datum
End_Laser	Endpunkt Lasertherapie diabetische Retinopathie
End_Laser_dat	Endpunkt Lasertherapie diabetische Retinopathie Datum
End_inok_VEGF-Anti	Endpunkt inokuläre VEGF-Antikörpertherapie
End_inok_VEGF-Anti_dat	Endpunkt inokuläre VEGF-Antikörpertherapie Datum
End_Apo	Endpunkt Apoplex
End_Apo_dat	Endpunkt Apoplex Datum
End_Gefäßstenose	Endpunkt Gefäßstenosen jedweder Art
End_Gefäßstenose_dat	Endpunkt Gefäßstenosen jedweder Art Datum
End_pavk	Endpunkt periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)
End_pavk_dat	Endpunkt periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) Datum
End_Amp_Ext_pAVK	Endpunkt Amputation von Extremität aufgrund von pAVK
End_Amp_Ext_pAVK_dat	Endpunkt Amputation von Extremität aufgrund von pAVK Datum
End_Stent	Endpunkt Stent am Herzen
End_Stent_dat	Endpunkt Stent am Herzen Datum
End_Bypass_OP	Endpunkt Bypass-Operation am Herzen
End_Bypass_OP_dat	Endpunkt Bypass-Operation am Herzen Datum
End_nichtöd_H-inf	Endpunkt nicht tödlicher Herzinfarkt
End_nichtöd_H-inf_dat	Endpunkt nicht tödlicher Herzinfarkt Datum
End_Herzins	Endpunkt Herzinsuffizienz
End_Herzins_Dat	Endpunkt Herzinsuffizienz Datum
End_Tod_kardiovask	Endpunkt kardiovaskulärer Tod
End_Tod_kardiovask_dat	Endpunkt kardiovaskulärer Tod Datum
End_Tod_Alles	Endpunkt Tod jedweder Ursache
End_Tod_Alles_dat	Endpunkt Tod jedweder Ursache Datum

2.8 Statistische Analyse

2.8.1 Fallzahlberechnung

Eine Fallzahlberechnung findet nicht statt, da alle Patienten in die Datenanalyse eingeschlossen werden, die an einer der drei am Studienzentrum durchgeführten Studien (GLORY, ORIGIN und Augenstudie Novartis) teilgenommen und ein mehrtägiges

kontinuierliches Glukosemonitoring erhalten haben. Die Daten werden auf Plausibilität geprüft und für die Fragestellung meiner Untersuchung verwendet.

2.8.2 Datenmanagement und statistische Analyse

Für die gesamte statistische Auswertung wurde das Programm STATA Version 10 verwendet. Die primäre Datenanalyse diente der Prüfung folgender Fragestellung: "Sind Parameter der Glykämiekontrolle mit zukünftigen Mikroangiopathien, Mortalität und kardiovaskulären Ereignissen assoziiert?" Alle kontinuierlichen Parameter werden als Mittelwert \pm SD beschrieben, wenn nicht anders angegeben. Nicht Normalverteilte Variablen werden mit Hilfe der Tests Mann-Whitney U und Kawallski durchgeführt. Kategoriale Variablen werden mit dem Chi square test verglichen. Anhand der Blutglukosewerte SD der interstitiellen Glukosefluktuation, Mittelwert des interstitiellen Glukosespiegels, HbA1c werden Fallgruppen gebildet. Die verwendeten Parameter innerhalb der gebildeten Gruppen werden auf Normalverteilung geprüft und eine Varianztestung durchgeführt. Anschließend erfolgte eine ANOVA-Analyse, um endpunktbezogene Parameter zwischen den gebildeten Gruppen zu vergleichen. Im Falle einer nicht gleichen Varianzverteilung wurde ein Kruskal-Wallis Test für ungleiche Varianzverteilungen durchgeführt. Bei normalverteilten Parametern wurden die Einzelgruppen im Hinblick auf ihre zugrundeliegenden anamnestischen, klinisch-labordiagnostischen, klinischen Parameter sowie blutzuckerrelevanter Parameter mit Hilfe eines t-Test verglichen, ansonsten wurde ein Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Das Hauptziel ist die Darstellung der Zeitdauer zwischen kontinuierlichen Glukosemonitoring und dem Auftreten eines fatalen oder nicht-fatalen Ereignisses in den verschiedenen Fallgruppen. Bei Patienten, die nicht innerhalb des vollen Erhebungszeitraumes dargestellt werden können, wird die Zeit bis zum Zeitpunkt ihrer jeweils letzten bekannten Visite zensiert. Als signifikant wird eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0.05$ (zweiseitig) angesehen. Bei der Erfassung von Häufigkeiten innerhalb der zu untersuchenden Kohorte werden deskriptive Verfahren, wie Mittelwert, Minimum, Maximum und Standardfehler verwendet. Dabei geht es um die Darstellung von Patientencharakteristika innerhalb der Gesamtkohorte und den gebildeten Subkohorten. Die sekundären Datenanalysen sind explorativ und dienen dem Aufdecken und Wissenserwerb bezüglich Krankheitsassoziationen von Dysglykämien in Hochrisikokohorten. Es werden mit möglichen endpunktassoziierten Faktoren uni- sowie multivariate Cox-Regressionsmodelle durchgeführt, welche in der Literatur Erwähnung finden oder kausal einen Zusammenhang aufweisen. Des Weiteren wird mit Hilfe der ROC-Analyse für signifikant getestete Parameter auf die Ausprägung von kardiovaskulären Endpunkten ein möglicher Cut-Off berechnet. Dieser soll eine prognostische Aussagekraft auf die Ausprägung von kardiovaskulären Endpunkten zeigen.

3. Ergebnisse

3.1 Deskriptive Analysen der gesamten Studienkohorte

Das Gesamtkollektiv von insgesamt 315 Probanden setzt sich zusammen aus Patienten mit einem vorhandenen CGM aus den Studien GLORY, ORIGIN und Augenstudie Novartis. Die Verteilung nach Geschlecht innerhalb der Kohorte zeigt ein relativ balanciertes Geschlechterverhältnis von 126 Frauen (40%) und 189 Männern (60%). Das mittlere Alter und der mittlere BMI der Probanden innerhalb der Gesamtkohorte rangiert bei einem Durchschnittsalter von 67 Jahren und einem BMI von 29.4 kg/m².

Tabelle 8: Beschreibung der mittleren klinisch-labordiagnostischen Parameter innerhalb der gesamten Studienpopulation

Variable	Anzahl	Mittelwert	Std. Dev.	Min.	Max.
Alter (Jahre)	315	67.13	7.16	40	81
BMI (kg/m ²)	315	29.37	4.49	20.48	50.54
Systol. Blutdruck (mmHg)	315	142.55	16.47	97	200
Diastol. Blutdruck (mmHg)	315	81.48	10.32	49	109
Triglyzeride (mmol/L)	311	1.76	1.36	0.44	11.31
LDL-Cholesterin (mmol/L)	310	3.08	0.89	1.04	6.38
HDL-Cholesterin (mmol/L)	311	1.45	0.39	0.66	3.21
eGFR (ml/min)	295	83.88	18.74	24.70	149.30

Tabelle 8 demonstriert desweiteren in der Analyse der klinisch-labordiagnostischen Parameter einen überdurchschnittlich hohen systolischen Blutdruck von 142 mmHg (CI95%; 140-144 mmHg) sowie einen LDL-Cholesterinspiegel von 3.08 mmol/L (CI95%; 2.19-3.97 mmol/L) in der Gesamtkohorte. Dieser liegt somit im überdurchschnittlich hohen Bereich für Patienten mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse.

Tabelle 9: Beschreibung der mittleren Glukoseparameter innerhalb der gesamten Studienpopulation

Variable	Anzahl	Mittelwert	Std. Dev.	Min.	Max.
HbA1c (%)	314	6.35	0.95	4.7	11.1
Mittlere interstitielle Glukose (mmol/L)	308	6.70	1.55	3.5	13.6
SD der interstitiellen Glukosefluktuation (mmol/L)	308	1.50	0.74	0.5	4.4
Dauer der Hyperglykämie (Minuten)	308	1269.92	1697.67	0	6970
Dauer der Euglykämie (Minuten)	308	3383.37	1064.17	0	6690
Dauer der Hypoglykämie (Minuten)	308	62.70	209.19	0	20

Tabelle 9 zeigt die Durchschnittswerte der Glukoseparameter in der Gesamtkohorte. Der HbA1c beträgt im Durchschnitt 6.4% (CI95%: 6.2-6.4%). Der gemittelte interstitielle Glukosespiegel der CG-Messungen beträgt 6.7 mmol/L (CI95%: 6.5-6.9 mmol/L). Es zeigt sich eine mittlere interstitielle Glukosefluktuation, dargestellt durch die Standardabweichung, von 1.5 mmol/L (CI95%: 1.3-1.6 mmol/L). Die mittlere Dauer einer Hyperglykämie während der CG-Messungen beträgt 1270 Minuten (CI95%: 979-1356 Minuten). Die mittlere Zeitdauer einer Hypoglykämie beträgt 63 Minuten (CI95%: 38.1-86.4 Minuten).

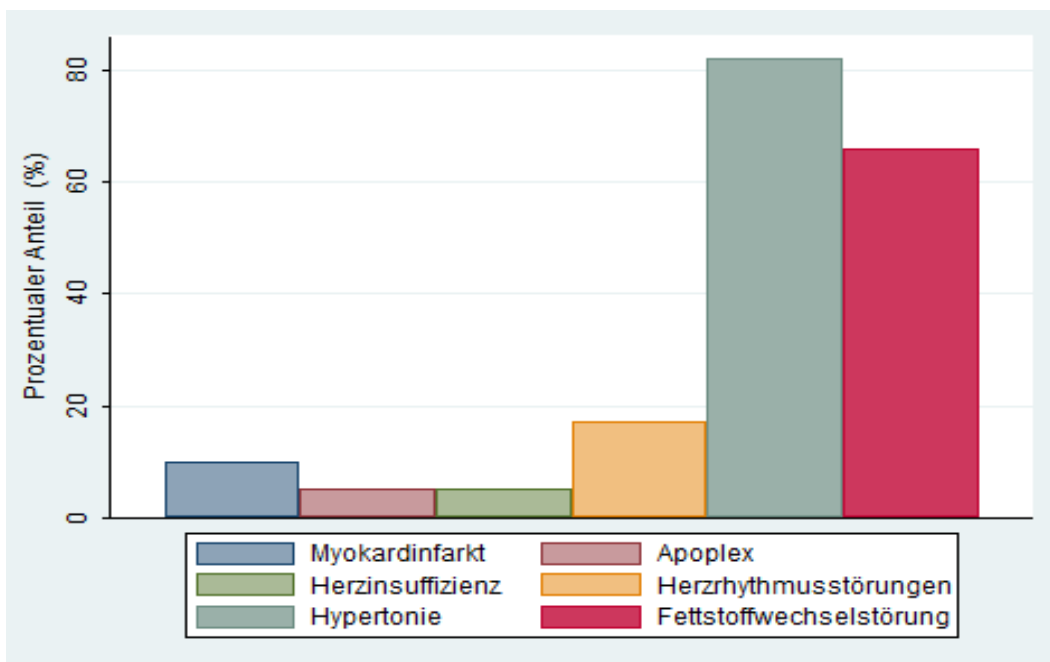


Abbildung 3: Darstellung der Häufigkeitsverteilung kardiovaskulärer Erkrankungen in der gesamten Studienpopulation

In Abbildung 3 werden die am häufigsten auftretenden Erkrankungen in der untersuchten Kohorte dargestellt. Die höchste Prävalenz weisen Fettstoffwechselstörungen mit 207 (66%) und Hypertonie mit 254 (81%) Betroffenen auf. Weiterhin erlitten, vor Durchführung der CGM-Studien, 31 (10%) Probanden einen Myokardinfarkt und 17 (5%) einen Apoplex. 17 (5%) Probanden innerhalb der untersuchten Population litten unter einer Herzinsuffizienz und 54 (17%) unter Herzrhythmusstörungen.

Tabelle 10: Beschreibung der mittleren Erkrankungsdauer kardiovaskulär relevanter Erkrankungen innerhalb der gesamten Studienpopulation

Variable	Anzahl	Mittelwert	Std. Dev.	Min.	Max.
Dauer der DM Typ 2 (Jahre)	197	8.62	8.11	0	35
Dauer Fettstoffwechselstörung (Jahre)	178	17.06	8.29	5	52
Dauer Hyperurikämie (Jahre)	60	18.93	10.58	4	52
Dauer Hypertonie (Jahre)	236	20.82	10.35	6	63

Bei 178 (56.5%) Probanden, in Tabelle 10 dargestellt, konnte eine Fettstoffwechselstörung mit Diagnosezeitpunkt ermittelt werden. Die durchschnittliche Dauer zwischen Diagnosedatum und CGM betrug hier 17.1 Jahre (CI 95%; 15.7- 28.7 Jahre). Bei 236 (18%) Probanden konnte eine Hypertonie mit Diagnosedatum festgestellt werden. Hier betrug die durchschnittliche Dauer zwischen Diagnose einer Hypertonie und CGM 20.8 Jahre (CI95%: 8.4-29.4 Jahre). Im Durchschnitt litten die Patienten 8.6 Jahre (CI95%: 6.3- 8.1 Jahre) unter DM Typ 2.

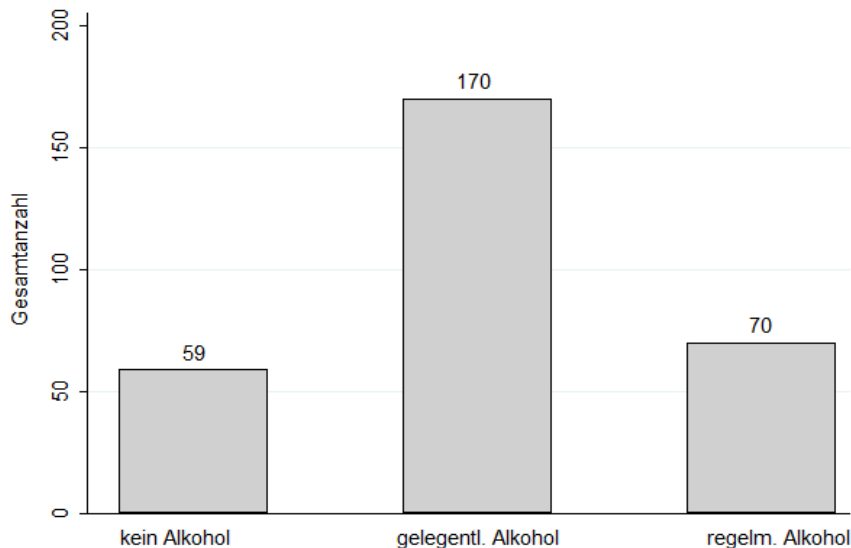


Abbildung 4: Darstellung der Auftretenshäufigkeit von Alkoholkonsum innerhalb der Gesamtpopulation

Die Genussmittelanamnese, in Abbildung 4 dargestellt, ergab, dass 59 Patienten (19%) keinen Alkohol konsumieren, 170 (54%) nehmen gelegentlich Alkohol zu sich und 70 (22%) Probanden gaben an regelmäßig zu trinken. 16 (5%) Probanden machten keine Angaben zu ihren Trinkgewohnheiten.



Abbildung 5: Darstellung der Auftretenshäufigkeit von Alkoholkonsum innerhalb der männlichen Studienkohorte

Abbildung 5 stellt die Häufigkeitsverteilung von Alkoholkonsum im männlichen Anteil der Studienpopulation dar. 19 Probanden (10%) gaben an keinen Alkohol zu konsumieren, 98 (52%) nehmen gelegentlich Alkohol zu sich und 59 (31%) Probanden seien regelmäßige Alkoholkonsumenten. 13 (7%) Probanden machten keine Angaben zu ihren Trinkgewohnheiten.



Abbildung 6: Darstellung der Auftretenshäufigkeit von Alkoholkonsum innerhalb der weiblichen Studienkohorte

Ein Anteil von 40 Patienten (32%) in der weibliche Studienpopulation, in Abbildung 6 dargestellt, gab keinen Alkoholkonsum an. 72 Probandinnen (57%) gaben an gelegentlich Alkohol zu sich zu nehmen und 11 Probandinnen (9%) tranken regelmäßig Alkohol. 3 Probandinnen (2%) machten keine Angaben bezüglich ihrer Trinkgewohnheiten.

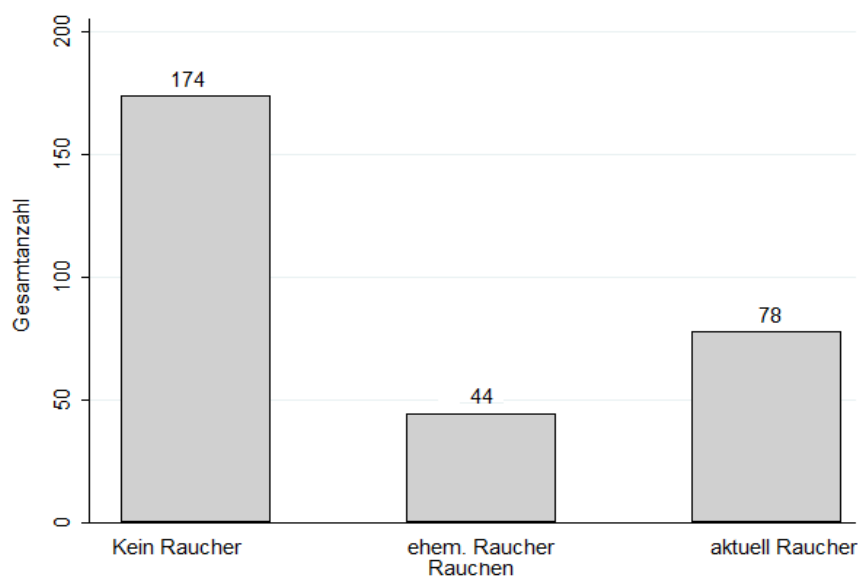


Abbildung 7: Darstellung des Raucherstatus innerhalb der Gesamtpopulation

In Abbildung 7 befinden sich innerhalb des Gesamtkollektivs 174 Nichtraucher (56%), 44 ehemalige Raucher (14%) und 78 aktuelle Raucher (25%). Bei 19 Probanden (5%) konnte der Tabakkonsum nicht ermittelt werden.

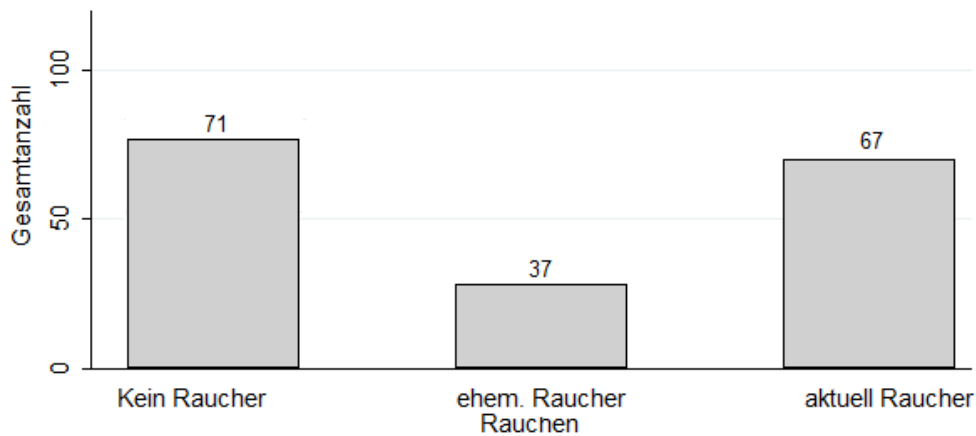


Abbildung 8: Darstellung des Raucherstatus innerhalb der männlichen Studienkohorte

Abbildung 8 zeigt im Anteil der männlichen Studienpopulation 71 Probanden (38%), die keinen Alkohol konsumieren. 37 (20%) nehmen gelegentlich Alkohol zu sich und 67 Probanden (35%) seien regelmäßige Alkoholkonsumenten. 14 (7%) Probanden machten keine Angaben zu ihren Trinkgewohnheiten.

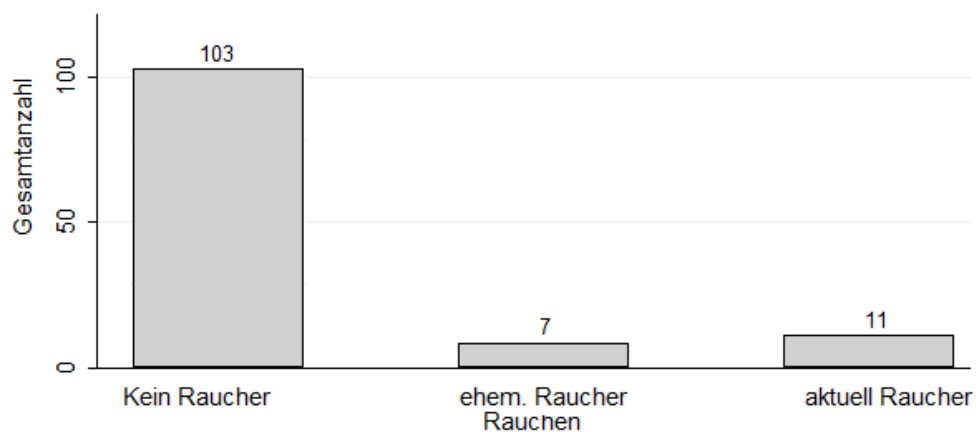


Abbildung 9: Darstellung des Raucherstatus innerhalb der weiblichen Studienkohorte

Die weibliche Studienpopulation, in Abbildung 9 dargestellt, weist 103 Probandinnen (81%) auf, die keinen Alkohol konsumieren. 7 Probandinnen (6%) tranken gelegentlich Alkohol und 11 Probandinnen (9%) gaben an regelmäßig Alkohol zu konsumieren. 5 Probandinnen (4%) machten keine Angaben bezüglich ihrer Trinkgewohnheiten.

3.2 Darstellung der Studienkohorte und der ermittelten Endpunkte

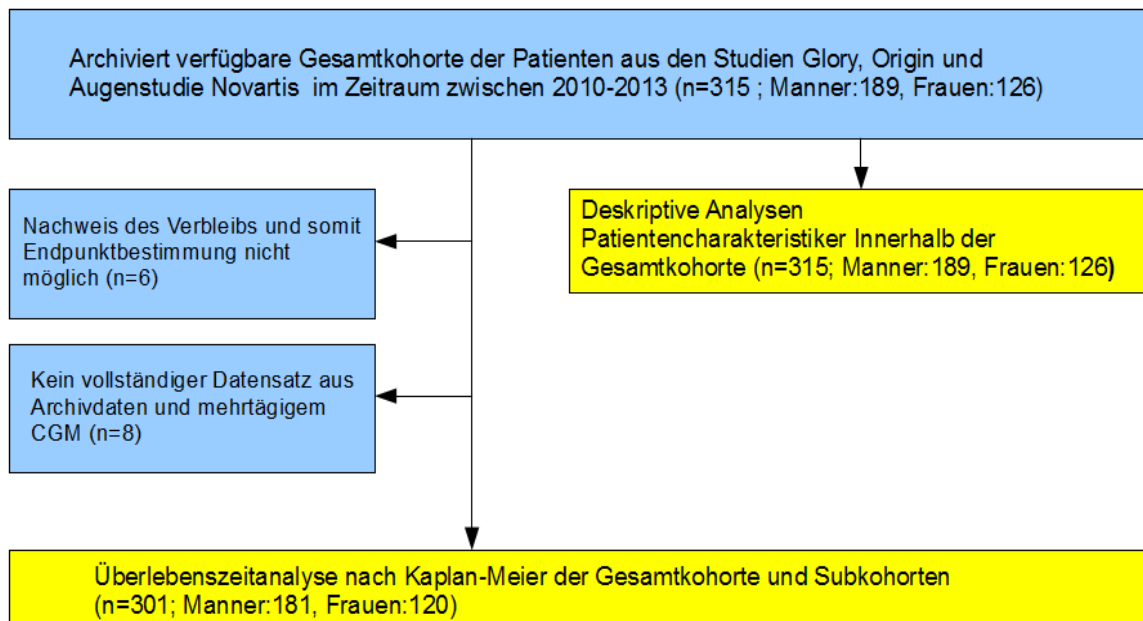


Abbildung 10: Darstellung der "Drop outs" und Zusammensetzung der Gesamtkohorte für die statistischen Analysen

In Abbildung 10 zeigt sich ein Einschluss von 315 Patienten aus den Studien GLORY, ORIGIN und Augenstudie Novartis im Zeitraum zwischen 2010-2013. 8 Probanden hatten keinen vollständigen Datensatz bestehend aus Archivdaten und mehrtägigem CGM, sodass sie nicht in die Kaplan-Meier Statistik einfließen. Von weiteren 6 Probanden war der Nachweis ihres Verbleibs nicht möglich, sodass ihre Krankheitssituation nicht geklärt werden konnte. 301 Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden für die Kaplan-Meier-Analyse genutzt. Alle Probanden, die in die statistische Analyse einfließen, erfüllen die Kriterien eines vollständigen Datensatzes aus Anamnese, klinisch-labordiagnostischen Parametern, klinischen Untersuchungen, CGM und einer Endpunktbestimmung.

3.3 Explorative Analyse der Glukoseparameter aus dem CG-Monitoring

Tabelle 11: Auflistung glykämischer Parameter durch das CGM-System gemessen

Parameter	Beschreibung
Mean	Mittlerer interstitielle Glukosespiegel in mmol/L
Sd	Standardabweichung interstitiellen Glukosefluktuation mmol/L
Min	Niedrigster Glukosespiegel in mmol/L
Max	Höchster Glukosespiegel in mmol/L
Durhyper	Zeit in hyperglykämischen Bereich in Minuten (> 7,8 mmol/L)
Durlimit	Zeit im Normbereich in Minuten (3,9- 7,8 mmol/L)
Durhypo	Zeit in hypoglykämischen Bereich in Minuten (<3,9 mmol/L)
Min22-6	Niedrigster Blutzuckerwert zwischen 22-6 Uhr in mmol/L

3.3.1 Univariate Cox-regression aller Parameter des CG-Monitorings in der gesamten Studienkohorte

Es wurde ein univariates Cox-Regressionsmodell der interstitiellen Glukoseparameter aus Tabelle 11 durchgeführt. Es konnte eine signifikante Assoziation der Parameter mittlere interstitielle Glukosespiegel, Zeit im hyperglykämischen Bereich und SD der interstitiellen Glukosevariabilität auf den primären Endpunkt aufgezeigt werden. Alle weiteren Parameter wie niedrigste sowie höchste Glukosespiegelspitze im Tagesverlauf, Zeit im eu- als auch im hypoglykämischen Bereich und niedrigster interstitieller Glukosewert zwischen 22.00 bis 6.00 Uhr weisen in der univariaten Cox- Regression keinen signifikanten Zusammenhang auf die Ausprägung auf den primären Endpunkt auf.

Tabelle 12: Darstellung der HR der signifikanten Glukoseparameter im univariaten Cox-Regressionsmodell innerhalb der gesamten Studienpopulation bezüglich des primären Endpunktes

Variable	Hazard Ratio	Std. Error	P-value	Konfidenzintervall 95%	
Mittlere interstitielle Glukose (mmol/L)	1.09	0.03	0.004	1.03	1.16
SD der interstitiellen Glukosefluktuation (mmol/L)	1.30	0.21	0.000	1.04	2.07
Dauer der Hyperglykämie (Minuten)	1.01	0.01	0.000	1.00	1.31

Es kann in Tabelle 12 beobachtet werden, dass bei einer Erhöhung der interstitiellen Glukosevariabilität in Form der Standardabweichung um 0.5 mmol/L sich die HR um 30% erhöht einen kardiovaskulären Endpunkt zu erleiden. Die HR des mittleren interstitiellen Glukosespiegels steigt um 9% bei Erhöhung des mittleren interstitiellen Glukosespiegels um 0.5 mmol/L Einheiten. Bei der Erhöhung um eine Minuteneinheit steigt die HR für die Ausprägung eines diabetischen Endpunktes um 1%.

3.3.2 Korrelation der Blutglukoseparameter mit Signifikanz auf Endpunktausprägung in der univariaten Cox-Regression

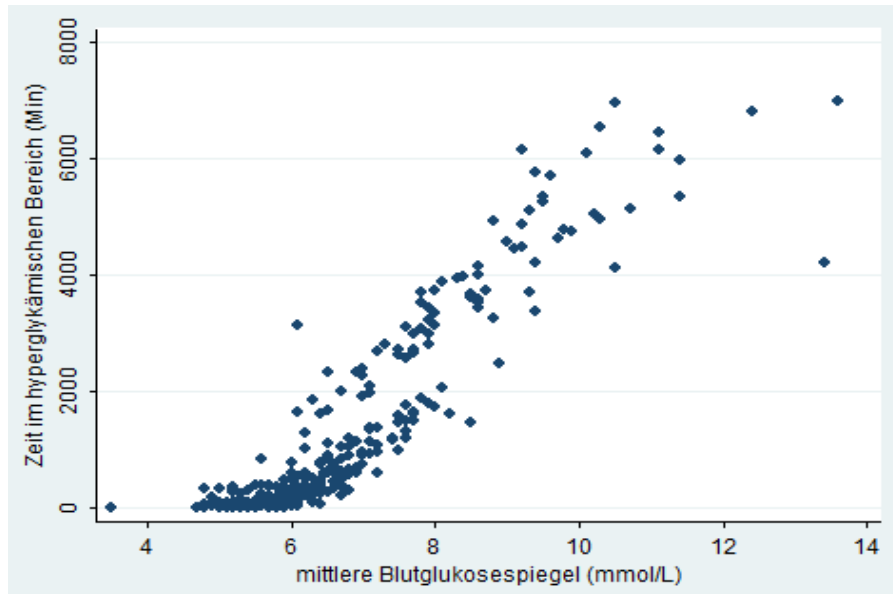


Abbildung 11: Darstellung einer linearen Korrelation zwischen dem mittleren interstitiellen Glukosespiegel und der Zeit im hyperglykämischen Bereich innerhalb der gesamten Studienkohorte

Eine einfache lineare Korrelation, dargestellt in Abbildung 11, zwischen den in der univariaten Cox-Regression als signifikant ermittelten Glukoseparametern mittlere interstitielle Glukosespiegel und Zeit im hyperglykämischen Bereich ergab eine stark positive Korrelation mit einem positiven Korrelationskoeffizienten von 0.92 und einem p-value von >0.01 .

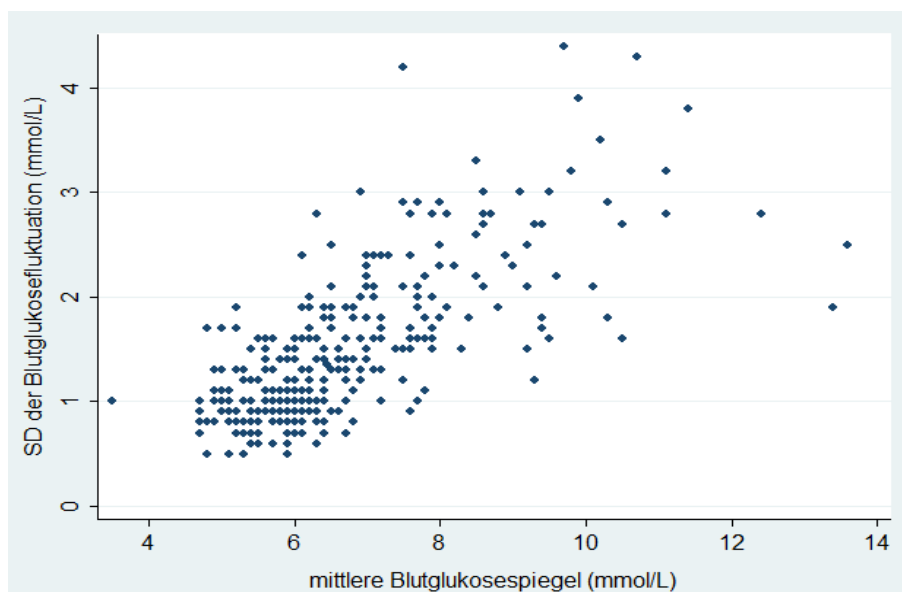


Abbildung 12: Darstellung einer linearen Korrelation zwischen dem mittleren interstitiellen Glukosespiegel und der SD der interstitiellen Glukosefluktuation innerhalb der gesamten Studienkohorte

In Abbildung 12 zeigt sich innerhalb einer einfachen linearen Korrelation zwischen den in der univariaten Cox-Regression als signifikant ermittelten Glukoseparametern mittlerem interstitiellem Glukosespiegel und SD der interstitiellen Glukosefluktuation eine positive Korrelation mit einem positiven Korrelationskoeffizienten von 0.73 und einem p-value von >0.01 .

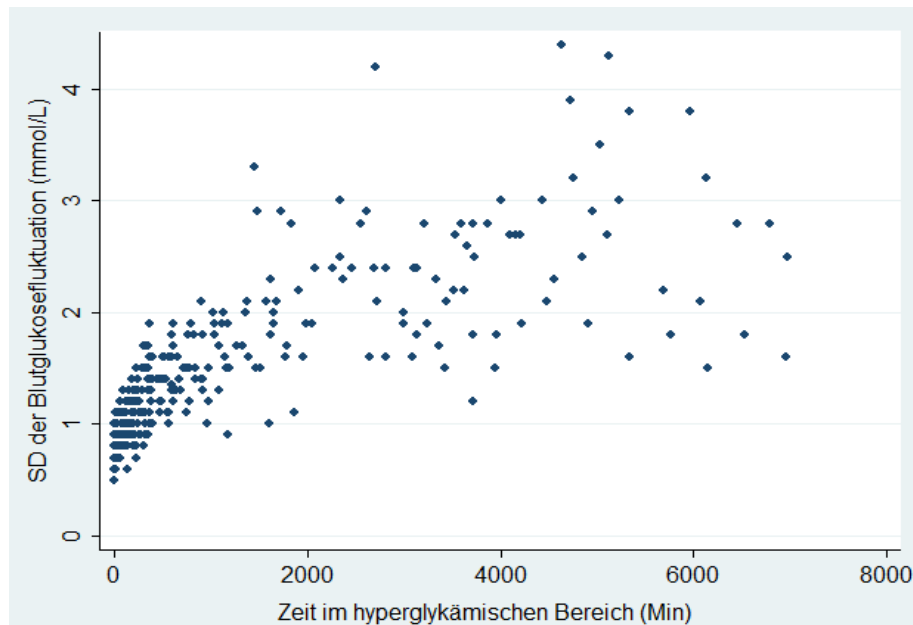


Abbildung 13: Darstellung einer linearen Korrelation zwischen Zeit im hyperglykämischen Bereich und SD der interstitiellen Glukosefluktuation innerhalb der gesamten Studienkohorte

Die Blutglukoseparameter in Abbildung 13 ergaben in einer einfachen linearen Korrelation eine positive Korrelation mit einem positiven Korrelationskoeffizienten von 0.77 und einem p-value von >0.01 zwischen der SD der interstitiellen Glukosefluktuation und des mittleren interstitiellen Glukosespiegels.

3.3.3 Multivariate Regression der relevanten, signifikanten Blutglukoseparameter des CG-Monitorings

Tabelle 13: Darstellung der HR signifikanter Parameter aus den CG- Messungen im multivariaten Cox-Regressionsmodell innerhalb der gesamten Studienpopulation bezüglich des primären Endpunktes

Variable	Hazard Ratio	Std. Error	P-value	Konfidenzintervall 95%	
Mittlerer interstitieller Glukosespiegel (mmol/L)	1.02	0.05	0.33	0.74	1.32
SD der interstitiellen Glukosefluktuation (mmol/L)	1.33	0.31	0.04	1.01	2.28

Die multivariate Cox-Regression in Tabelle 13 der Parameter SD der interstitiellen Glukosefluktuation und des mittleren interstitiellen Glukosespiegels beinhaltet 306 Probanden mit einer "time at risk" von 14920 Monaten und 78 Endpunkten. Es zeigt sich eine Vergrößerung der HR um 33% bei einer Erhöhung der interstitiellen Glukosefluktuation in Form der Standardabweichung um 0.5 mmol/L. Der mittlere interstitielle Glukosespiegel weist in der multivariaten Cox-Regression keine signifikante Assoziation auf. Im multivariaten Cox-Regressionsmodell erscheint die SD der interstitiellen Glukosefluktuation als stärkster Faktor für das Auftreten von diabetesbezogenen Endpunkten.

3.3.4 Kaplan-Meier Analysen der gesamten Studienkohorte

Gemäß ihren SD-Quartilen wurden vier Fallgruppen gebildet, um eine Risikoabschätzung der Glukosevarianz zu ermöglichen. Fallgruppe1 umfasst den Grenzbereich von SD 0 mmol/L bis 0.9 mmol/L. Der Grenzbereich zur Bildung von Gruppe2 reicht von SD 1-1.3 mmol/L. Gruppe3 beinhaltet den Bereich von 1.4-1.8 mmol/L. Gruppe4 befindet sich im Bereich >1.8 mmol/L.

Tabelle 14: Darstellung der ermittelten diabetesbezogenen Endpunkte in den einzelnen Gruppen nach Quartilen der SD der interstitiellen Glukosevariabilität in der CGM

Endpunkt	Gesamt	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4
	Anzahl	Anzahl	Anzahl	Anzahl	Anzahl
Mikroalbuminurie	14	2	2	3	7
Makroalbuminurie	0	0	0	0	0
Diab. Nephropathie	3	2	0	0	1
Dialysetherapie	0	0	0	0	0
Retinainfarkt	1	1	0	0	0
Augenlasertherapie	6	2	4	0	0
Inokuläre VEGF-Antikörper	0	0	0	0	0
Apoplex	6	1	3	2	0
Gefäßstenosen jedweder Art	8	2	1	3	2
pAVK	2	1	0	0	1
Amputation	1	0	0	0	1
Stent am Herzen	10	2	1	2	5
Bypass am Herzen	7	3	1	0	3
Nicht tödlicher Herzinfarkt	2	0	0	0	2
Herzinsuffizienz	11	5	0	3	3
Kardiovaskulärer Tod	0	0	0	0	0
Tod jedweder Ursache	7	0	3	2	2
	78	21	15	15	27

In Tabelle 14 sind alle ermittelten Endpunkte für die Analyse nach Kaplan-Meier zusammengefasst. Nach Erhalt eines CGM konnten bei 301 Patienten innerhalb der Gesamtpopulation 78 im Vorfeld definierte diabetesbezogene Endpunkte ermittelt werden. 18% aller Patienten mit einem diabetesbezogenen Endpunkt weisen im untersuchten

Zeitraum eine Mikroalbuminurie auf. Stent-Eingriffe haben mit 13% die zweithäufigste Auftretenshäufigkeit. Zudem zeigt sich ein gehäuftes Auftreten von Herzinsuffizienz von 14%. Jeweils 6 Patienten hatten eine Augenlasertherapie oder einen Apoplex. Dies macht etwa 7% an den Gesamtpunkten aus. Auf Gruppe1 entfallen 21 (27%) der gesamten Endpunkte. In Gruppe2 befinden sich 15 (19%) Endpunkte in Gruppe3 sind 15 (19%) und in der vierten Gruppe 27 (35%) Endpunkte zu beobachten. In Gruppe1 zählen zu den häufigsten Endpunkten Herzinsuffizienz (5) und Bypassoperationen mit 3 Fällen. Mikroalbuminurie, Gefäßstenosen und Stent-OP mit jeweils 2 Fällen. Zu den häufigsten Endpunkten in Gruppe2 zählen Augenlasertherapie (4), Tod jedweder Ursache (4) und Mikroalbuminurie (6). In Gruppe3 zählen Herzinsuffizienz (3) Mikroalbuminurien (3) und Gefäßstenosen (3) zu den am häufigsten aufgetretenen Erkrankungen. Gruppe4 weist die höchste Anzahl an beobachteten Endpunkten auf. Mikroalbuminurien (7) und Stent-Eingriffe (5) zeigen die höchste Prävalenz in dieser Gruppe. Auch Herzinsuffizienz (3) und Bypässe (3) konnten in dieser Gruppe gehäuft beobachtet werden.

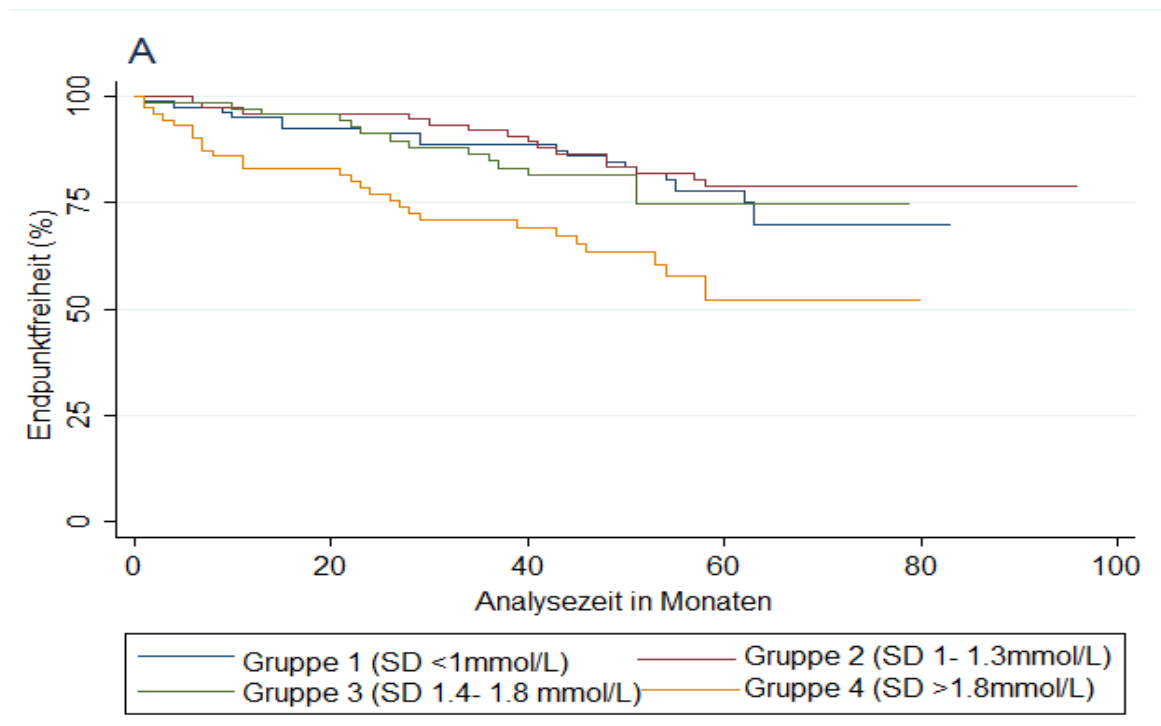


Abbildung 14: Darstellung der Kaplan-Meier Analyse der Quartile nach SD der interstitiellen Glukosevariabilität bezüglich der Auftretenshäufigkeit aller definierten kardiovaskulären Ereignisse innerhalb der Gesamtpopulation

Die Kaplan-Meier Analyse in Abbildung 14 der gesamten Population beinhaltet 301 Probanden mit einer "time at risk" von 14995 Monaten aus dem Pool der am Studienzentrum durchgeführten Studien ORIGIN, GLORY und Augenstudie Novartis. In die

Analyse wurden alle zuvor definierten diabetesbezogenen Erkrankungen eingebunden. Innerhalb der Gruppe1 (SD 0- 0.9 mmol/L) finden sich 79 Personen die eine "time at risk" von 4333 Monaten und 21 Endpunkte aufweisen. Die Gruppe2 (SD 1-1.3 mmol/L) besteht aus 77 Versuchspersonen mit einer "time at risk" von 4224 Monaten. In dieser Gruppe konnten 15 diabetesassoziierte Ereignisse ermittelt werden. Gruppe3 (SD 1.4-1.8 mmol/L) beinhaltet 72 Personen und weist eine "time at risk" von 3458 Monaten mit 15 Events auf. Die Gruppe4 (SD >1.8 mmol/L) besteht aus insgesamt 72 Patienten und hat eine gesamte "time at risk" von 2921 Monaten mit 27 Events. Es kann beobachtet werden, dass in Gruppe4 mit hohen Glukoseschwankungen eine im Vergleich zu den anderen Gruppen erhöhte Auftretenshäufigkeit von Endpunkten vorkommt. Nach 24 Monaten Beobachtungszeit können in den einzelnen Gruppen schon signifikante Unterschiede in der Auftretenshäufigkeit von Endpunkten dargestellt werden. Während sich nach zwei Jahren Beobachtungszeitraum in den Gruppen 1 bis 3 in 10% der Studienpopulation kardiovaskuläre Endpunkte ausprägten (Gruppe1: 8%(CI95%: 4-16%); Gruppe2: 4%(CI95%: 1-12%); Gruppe3: 9%(CI95%: 4-19%), waren es in Gruppe4 schon 23% (CI95%: 15-35%). Die im Vergleich zu Gruppe 1-3 stark erhöhte Auftretenshäufigkeit zeigt auch nach 64 Monaten einen anhaltenden Trend. Nach 5 Jahren ist bei 48% (CI95%: 35-63%) der Probanden in Gruppe4 ein Ereignis eingetreten. Dies entspricht etwa einer 20%ig höheren Auftretenshäufigkeit von Endpunkten im Vergleich zu den Gruppen 1-3. In Gruppe1 haben nach 5 Jahren erst 29% (CI95%: 19-43%) einen kardiovaskulären Endpunkt. Ähnliche Auftretenshäufigkeiten von kardiovaskulären Endpunkten zeigen sich in Gruppe2 von 21% (CI95%: 13-33%) und Gruppe3 von 25% (CI95%: 16-39%).

Tabelle 15: Darstellung ausgewählter, valider diabetesbezogener Endpunkte in den einzelnen Gruppen nach Quartilen der SD der interstitiellen Glukosevariabilität in der CGM

Endpunkt	Gesamt	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4
	Anzahl	Anzahl	Anzahl	Anzahl	Anzahl
Mikroalbuminurie	14	2	2	3	7
Augenlasertherapie	6	2	4	0	0
Apoplex	6	1	3	2	0
Amputation	1	0	0	0	1
Stent am Herzen	10	2	1	2	5
Bypass am Herzen	7	3	1	0	3
Nicht tödlicher Herzinfarkt	2	0	0	0	2
Herzinsuffizienz	11	5	0	3	3
Tod jedweder Ursache	7	0	3	2	2
	64	15	14	12	23

Nach Entfernung aller Probanden mit weniger validen Endpunkten verbleiben 287 Versuchspersonen in der Studienkohorte. Es wurden in dieser Kohorte 64 diabetesbezogene Endpunkte ermittelt, die in Tabelle 15 zusammengetragen wurden. Am häufigsten sind Mikroalbuminurien (14) und Herzinsuffizienz (11) in der endpunktangepassten Population zu beobachten, gefolgt von Stent-Eingriffen mit 10 Fällen. Weitere beobachtete Erkrankungen sind Tod jedweder Ursache (7), Bypassoperationen (7), Augenlasertherapie (6) und Apoplex (6). In Gruppe1 sind 15 Endpunkte eingetreten. Die am häufigsten beobachteten Endpunkte waren in Gruppe1 Herzinsuffizienz (5) und Bypassoperationen (3). Gruppe2 zeigt 14 diabetesassoziierte Endpunkte. Hier konnte eine gehäufte Inzidenz bei den Endpunkten Augenlasertherapie (4), Tod jedweder Ursache (3) und Apoplex (3) beobachtet werden. In Gruppe3 zählen zu den häufigsten Endpunkten Herzinsuffizienz (3) und Mikroalbuminurie (3). Weiterhin sind in jeweils 2 Fällen Stent, Apoplex und Tod jedweder Ursache eingetreten. Gruppe4 weist die höchste Anzahl an beobachteten Endpunkten auf. Mikroalbuminurie (7) und Stent-Eingriffen (5) zeigen die höchste Prävalenz in der Gruppe. Auch Herzinsuffizienz (3) und Bypässe (3) konnten in dieser Gruppe gehäuft beobachtet werden.

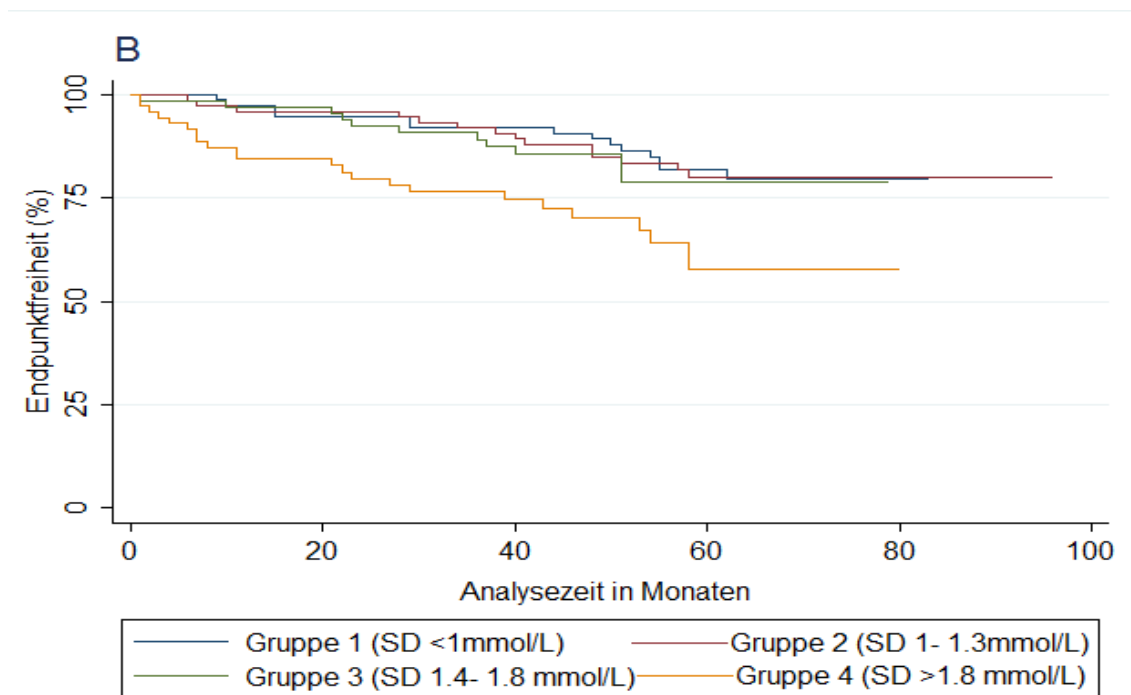


Abbildung 15: Darstellung der Kaplan-Meier Analyse der Quartile nach SD der interstitiellen Glukosevariabilität bezüglich der Auftretenshäufigkeit valider kardiovaskulärer Ereignisse innerhalb der Gesamtpopulation

Die angepasste Kaplan-Meier Analyse in Abbildung 15 mit verringerten Endpunkten zur Assoziierung der SD der interstitiellen Glukosefluktuation mit dem Auftreten von diabetesbezogenen Endpunkten beinhaltet 287 Probanden mit einer "time at risk" von

14554 Monaten mit insgesamt 64 Events. Es wurden vier Gruppen gemäß ihrer SD-Quartile gebildet. Gruppe1 umfasst den Grenzbereich von SD 0-0.9 mmol/L. Der Grenzbereich zur Bildung von Gruppe2 besteht aus SD 1-1.3 mmol/L. Gruppe3 beinhaltet den Bereich von 1.4-1.8 mmol/L. Gruppe4 befindet sich im Bereich >1.8 mmol/L. Außerdem wurden bei der Endpunktbestimmung nur valide kardiovaskuläre Erkrankungen wie Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, Tod, Augenlasertherapie, Apoplex, Stent, Bypass-Op und Mikro- sowie Makroalbuminurie in die Kaplan-Meier Statistik einbezogen. Innerhalb der Gruppe1 finden sich 75 Personen mit einer "time at risk" von 4137 Monaten und 15 Endpunkten. Die Gruppe2 besteht aus 76 Versuchspersonen, welche eine "time at risk" von 4181 Monaten haben. In dieser Gruppe konnten 14 diabetesassoziierte Ereignisse ermittelt werden. Gruppe3 hat 69 Patienten und weist eine "time at risk" von 3385 Monaten auf mit 12 Events. Die Gruppe4 besteht aus insgesamt 66 Patienten und hat eine "time at risk" Gesamtzeit von 2738 Monaten mit 23 Events. Es zeigt sich in Gruppe4 im Vergleich zu den anderen Gruppen ein erhöhtes Risiko in der Auftretenshäufigkeit von kardiovaskulären Endpunkten. Nach 24 Monaten können in den einzelnen Gruppen teils signifikante Unterschiede in der Auftretenshäufigkeit von Endpunkten dargestellt werden. Während sich in den Gruppen 1 bis 3 nach zwei Jahren weniger als 10% der Studienpopulation mit diabetesbezogenem Endpunkt zeigten (Gruppe1: 5% (CI95%: 2-14%); Gruppe2: 4% (CI95%: 1-12%); Gruppe3: 8% (CI95%: 3-18%)), sind es in Gruppe4 schon 22% (CI95%: 13-34%). Die im Vergleich zu Gruppe 1-3 stark erhöhte Auftretenshäufigkeit zeigt auch nach 64 Monaten einen ähnlichen Trend. Nach 5 Jahren ist in mehr als 50% der Probanden in Gruppe4 ein kardiovaskuläres Ereignis aufgetreten. Lediglich 43% (CI95%: 30-59 %) der Probanden blieben endpunktfrei. Dies entspricht hier etwa einer 20%ig höheren Auftretenshäufigkeit von Endpunkten im Vergleich zu den Gruppen 1-3. In Gruppe1 haben nach 5 Jahren 23% (CI95%: 13-34%) einen kardiovaskulären Endpunkt erlitten. Ähnliche Auftretenshäufigkeiten von kardiovaskulären Endpunkten zeigen sich in Gruppe2 von 20% (CI95%: 12-32%) und Gruppe 3 von 21% (CI95%: 13-35%).

Tabelle 16: Beschreibung kardiovaskulär relevanter Parameter innerhalb der SD-Quartile und deren statistischer Vergleich zwischen den SD-Quartilen innerhalb der Gesamtpopulation

Variable	Gruppe	Anzahl	Mittelwert	Std. Dev.	Mini.	Maxi.	p-value (Anova)	SD-Gruppen	P-value
Alter (Jahre)	1	81	67.70	7.36	40	79	0.268	1-2	0.625
	2	78	67.55	6.25	43	78		1-3	0.058
	3	72	65.74	7.19	43	77		1-4	0.598
	4	75	67.24	8.00	44	81		2-3	0.118
								2-4	0.886
								3-4	0.245
BMI (kg/m ²)	1	81	28.03	3.83	21.91	39.67	0.003	1-2	0.015
	2	78	29.62	4.58	20.48	42.3		1-3	0.041
	3	72	29.33	4.20	22.38	43.94		1-4	<0.001
	4	75	30.69	5.02	23.01	50.54		2-3	0.622
								2-4	0.199
								3-4	0.065
Systol. Blutdruck (mmHg)	1	81	141.94	16.45	106	175	0.018	1-2	0.294
	2	78	139.19	17.23	100	200		1-3	0.903
	3	72	141.54	14.26	97	166		1-4	0.089
	4	75	147.40	17.28	119	196		2-3	0.188
								2-4	0.007
								3-4	0.133
Diastol. Blutdruck (mmHg)	1	81	82.83	10.55	61	109	0.132	1-2	0.670
	2	78	81.67	10.19	49	101		1-3	0.866
	3	72	81.92	10.94	52	103		1-4	0.024
	4	75	79.04	9.74	59	99		2-3	0.802
								2-4	0.065
								3-4	0.055
LDL-Cholesterin (mmol/L)	1	81	3.33	1.02	1.37	6.38	<0.001	1-2	0.744
	2	78	3.31	0.81	1.48	5.05		1-3	0.006
	3	72	2.94	0.85	1.33	4.65		1-4	<0.001
	4	75	2.71	0.87	1.04	4.87		2-3	0.004
								2-4	<0.001
								3-4	0.022
Triglyzeride (mmol/L)	1	81	1.45	0.73	0.56	4.84	0.032	1-2	0.232
	2	75	1.75	1.40	0.47	9.78		1-3	0.003
	3	72	2.08	1.70	0.52	11.31		1-4	0.211
	4	74	1.83	1.51	0.44	8.82		2-3	0.086
								2-4	0.978
								3-4	0.101
eGFR (ml/min)	1	74	83.47	15.60	38.8	127.99	0.181	1-2	0.683
	2	73	82.67	15.99	42.7	127.7		1-3	0.098
	3	67	87.72	19.68	24.7	132.3		1-4	0.639
	4	74	82.90	22.16	37.76	149.3		2-3	0.053
								2-4	0.970
								3-4	0.077

Es können in Tabelle 16 wesentliche Unterschiede in den wichtigen klinisch-labordiagnostischen Parametern BMI und LDL-Cholesterin ($p < 0.01$) sowie Triglyzeride und systolischer Blutdruck ($p < 0.05$) zwischen den vier Gruppen festgestellt werden. Lediglich in den Parametern diastolischer Blutdruck ($p > 0.05$), Alter und GFR ($p > 0.05$) zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen.

Tabelle 17: Beschreibung glukosebezogener Parameter innerhalb der SD-Quartile und deren statistischer Vergleich zwischen den SD-Quartilen innerhalb der Gesamtpopulation

Variable	Gruppe	Anzahl	Mittelwert	Std. Dev.	Mini.	Max.	p-value (Anova)	SD-Gruppen	P-value
HbA1c (%)							<0.001	1-2	0.013
	1	81	5.77	0.44	4.7	7.1		1-3	<0.001
	2	77	5.92	0.37	5.1	6.7		1-4	<0.001
	3	72	6.36	0.75	5.1	9		2-3	<0.001
	4	75	7.40	1.06	5.4	11.1		2-4	<0.001
mittlerer Glukosespiegel (mmol/L)							<0.001	3-4	<0.001
	1	81	5.66	0.55	4.7	7.6		1-2	0.004
	2	78	5.99	0.81	3.5	9.3		1-3	<0.001
	3	72	6.88	1.19	4.8	10.5		1-4	<0.001
	4	75	8.41	1.69	5.2	13.6		2-3	<0.001
DM Dauer (Jahre)							<0.001	2-4	<0.001
	1	18	3.69	2.97	0	11		3-4	<0.001
	2	44	3.46	3.09	0	14.5		1-2	<0.001
	3	56	7.84	7.41	0	31		1-3	<0.001
	4	72	13.76	8.85	0	35		1-4	<0.001
Dauer in Hyperglyk. (Minuten)							<0.001	2-3	<0.001
	1	81	92.28	151.21	0	1180		2-4	<0.001
	2	78	384.36	508.09	0	3710		3-4	<0.001
	3	72	1449.38	1615.43	185	6955		1-2	0.720
	4	75	3265.53	1631.31	365	6970		1-3	0.015
Dauer in Euglyk. (Minuten)							<0.001	1-4	<0.001
	1	81	3884.01	584.30	2490	6690		2-3	0.001
	2	78	3614.10	893.67	440	6320		2-4	<0.001
	3	72	3182.91	1103.03	95	6360		3-4	0.044
	4	75	2789.87	1259.62	0	5130		1-2	<0.001
Dauer in Hypoglyk. (Minuten)							<0.011	1-3	<0.001
	1	81	17.53	53.63	0	280		1-4	<0.001
	2	78	23.91	64.04	0	415		2-3	0.394
	3	72	75.14	296.09	0	2060		2-4	<0.001
	4	75	140.60	281.60	0	1775		3-4	0.006

Es zeigt sich in Tabelle 17, dass sich die Gruppen, gemäß ihrer SD Quartile gebildet, in wesentlichen Bereichen signifikant unterscheiden. Insbesondere in den Glukoseparametern weisen die gebildeten Gruppen gehäuft signifikante Unterschiede auf. Der HbA1c-Wert demonstriert einen stark signifikanten Unterschied ($p < 0.01$) zwischen den Gruppen. Auch innerhalb der Zeitdauer der Glukosephasen konnten signifikante Unterschiede festgestellt werden. Sowohl die Hyperglykämiedauer ($p < 0.01$) als auch die Euglykämiedauer ($p < 0.01$) und die Hypoglykämiedauer weisen Unterschiede zwischen den vier gebildeten Gruppen im stark signifikanten Bereich von ($p < 0.01$) auf. Auch die Erkrankungsdauer von DM2 ($p < 0.01$) legt einen starken signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen dar.

3.4 Grenzwertbestimmungen der SD der interstitiellen Glukosefluktuation zur prognostischen Voraussage von kardiovaskulären Erkrankungen

3.4.1 ROC- Analyse der SD der interstitiellen Glukosefluktuation

Als statistisches Verfahren um die Aussagekraft für die Prognose von kardiovaskulären Parametern zu bestimmen, wurde das Receiver-Operating-Characteristic-Modell (ROC) gewählt. Dieses Verfahren wurde jeweils für drei verschiedene Endpunktgruppen durchgeführt. Die einzelnen Gruppen beinhalten zum einen alle ermittelten kardiovaskulären Endpunkte zum anderen kardiovaskuläre Ereignisse mit höherer Ereignisgüte und schließlich "harte" kardiovaskulärer Ereignisse, die mit höchster Validität durch die Endpunktbestimmung ermittelt werden konnten. Das theoretisch optimale Cut-Off für die Prognose von kardiovaskulären Erkrankungen durch die SD der interstitiellen Glukosevariabilität wird aus dem Zusammenspiel von Sensitivität und Spezifität ermittelt. Für jeden vorhandenen Parameterwert der SD der interstitiellen Glukosefluktuation ermittelt man die resultierende relative Häufigkeitsverteilung in Form von Sensitivität und Spezifität. Der höchste errechnete Wert aus Sensitivität und Spezifität wird als möglicher optimaler Cut-off gesehen.

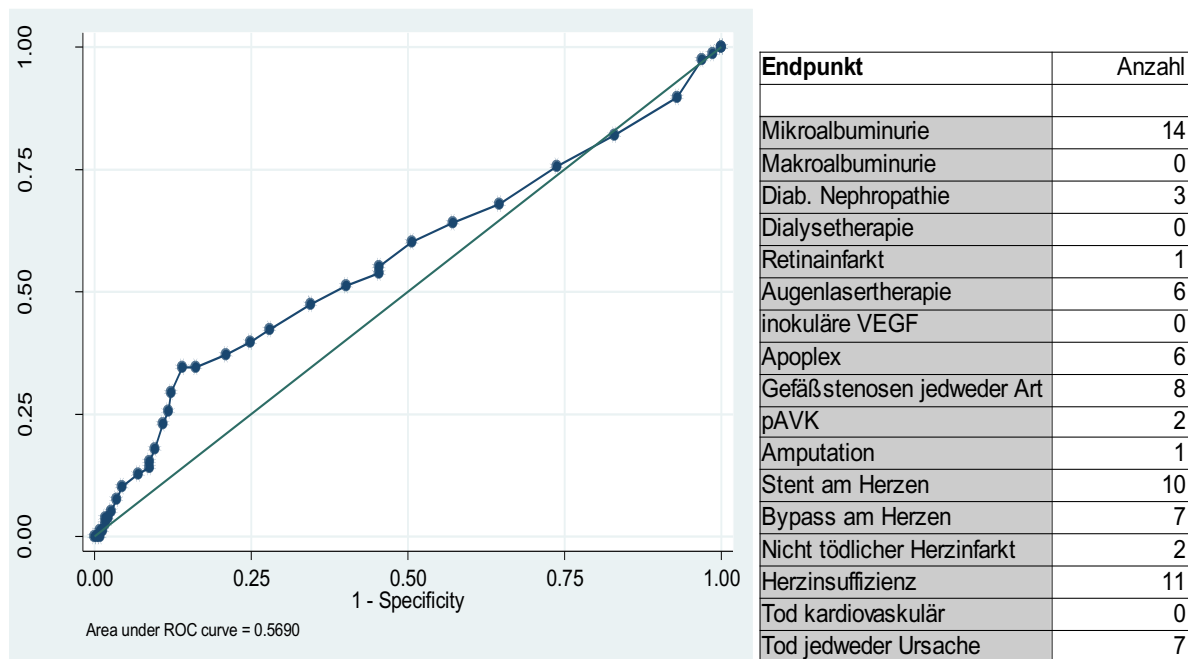


Abbildung 16: Darstellung der ROC-Kurve der SD der interstitiellen Glukosefluktuation für die Ausprägung aller ermittelten Endpunkte innerhalb der gesamten Studienpopulation

Das ROC-Modell in Abbildung 16 beinhaltet alle ermittelten diabetesbezogenen Endpunkte. Die ROC-Kurve ergibt einen theoretisch optimalen Wert für einen Cut-Off bei 1.6 mmol/L. Hier zeigt sich der höchste Gesamtwert aus Sensitivität und Spezifität. Bei einem Cut-Off der SD der interstitiellen Glukosefluktuation von 1.6 mmol/L kann mit einer Sensitivität von

48% und Spezifität von 66% eines des oben gelisteten kardiovaskulären Ereignisses vorausgesagt werden. Die AUC mit einem Wert von 0.57 zeigt, dass die SD der interstitiellen Glukosefluktuation nur ein sehr schwacher Klassifikator für die Voraussage von kardiovaskulären Endpunkten ist.

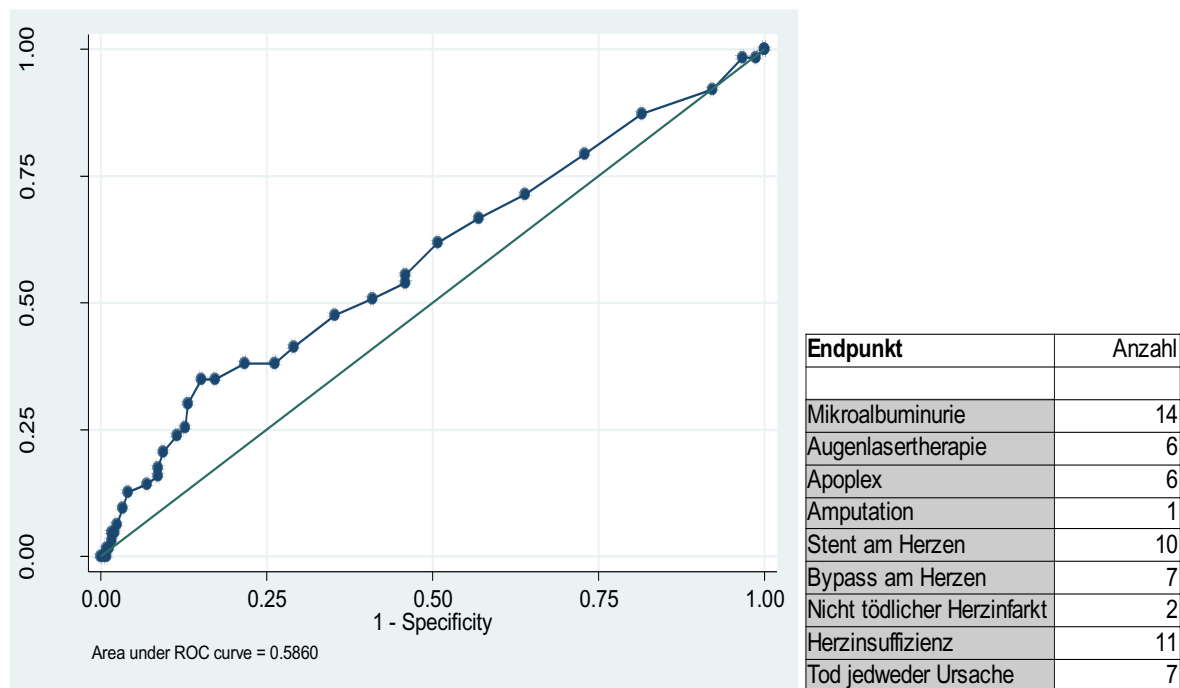


Abbildung 17: Darstellung der ROC-Kurve der SD der interstitiellen Glukosefluktuation für die Ausprägung valider Endpunkte innerhalb der gesamten Studienpopulation

Das ROC-Modell in Abbildung 17 beinhaltet valide ermittelte diabetesbezogenen Endpunkte. Die ROC-Kurve ergibt hier einen theoretisch optimalen Wert für einen Cut-Off von 1.6 mmol/L. Es zeigt sich der höchste Gesamtwert aus Sensitivität und Spezifität bei einem Cut-Off der SD der interstitiellen Glukosefluktuation bei 1.6 mmol/L. Es kann hier mit einer Sensitivität von 49% Spezifität und 65% eines der oben gelisteten kardiovaskulären Ereignisse vorausgesagt werden. Die AUC für die angepassten Endpunkte weist einen Wert von 0.59 für die SD der interstitiellen Glukosefluktuation auf. Dies entspricht einem sehr schwacher Klassifikator für die Voraussage von kardiovaskulären Endpunkten.

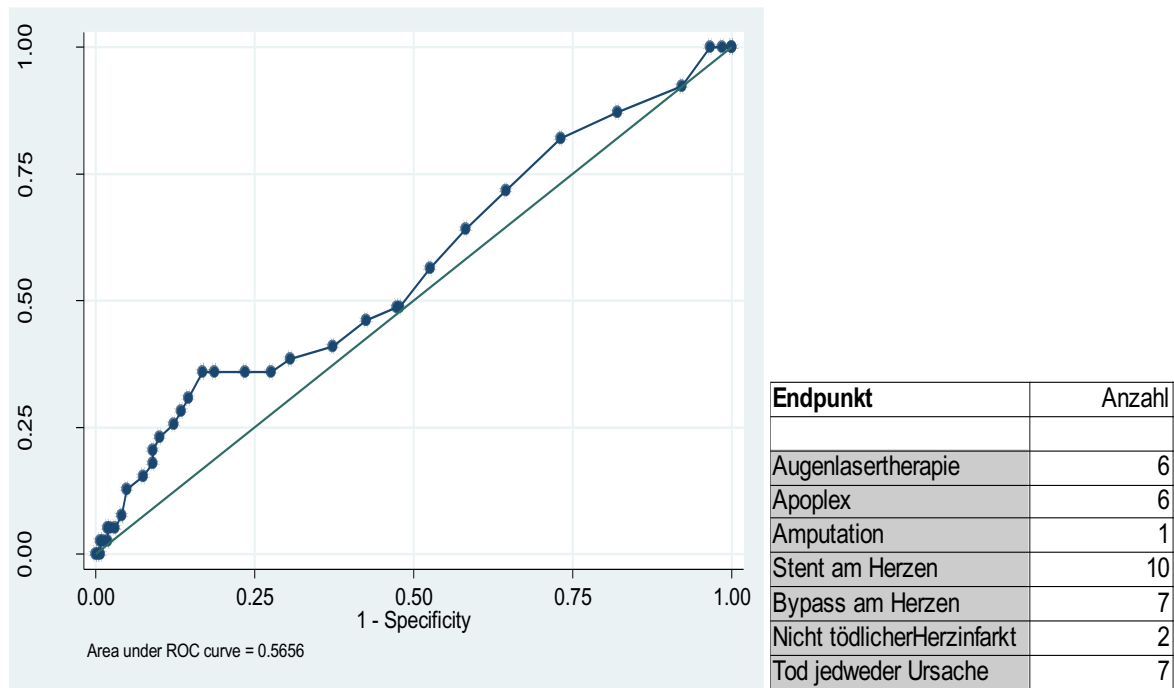


Abbildung 18: Darstellung der ROC-Kurve der SD der interstitiellen Glukosefluktuation für die Ausprägung harter Endpunkte innerhalb der gesamten Studienpopulation

Das ROC-Modell, dargestellt in Abbildung 18, beinhaltet harte kardiovaskuläre Endpunkte. Die ROC-Kurve ergibt einen theoretisch optimalen Wert für einen Cut-Off von 1.6 mmol/L. Hier zeigt sich der höchste Gesamtwert aus Sensitivität und Spezifität. Bei einem Cut-Off der SD der interstitiellen Glukosefluktuation von 1.6 mmol/L kann mit einer Sensitivität von 44% und einer Spezifität von 63% eines des oben gelisteten kardiovaskulären Ereignisses vorausgesagt werden. Die AUC für harte Endpunkte weist einen Wert von 0.57 auf. Auch hier zeigt sich die SD der interstitiellen Glukoseschwankungen nur als sehr schwacher Klassifikator.

3.4.2 Kaplan Meier-Statistik mit dem ermittelten Cut-Off bei 1.6 mmol/L der SD der interstitiellen Glukosefluktuation

Der theoretisch optimale Cut-off von 1.6 mmol/L aus der ROC-Analyse wurde für die Einteilung in zwei Gruppen herangezogen. Die zwei Gruppen wurden genutzt um einen Kaplan- Meier Analyse durchzuführen.

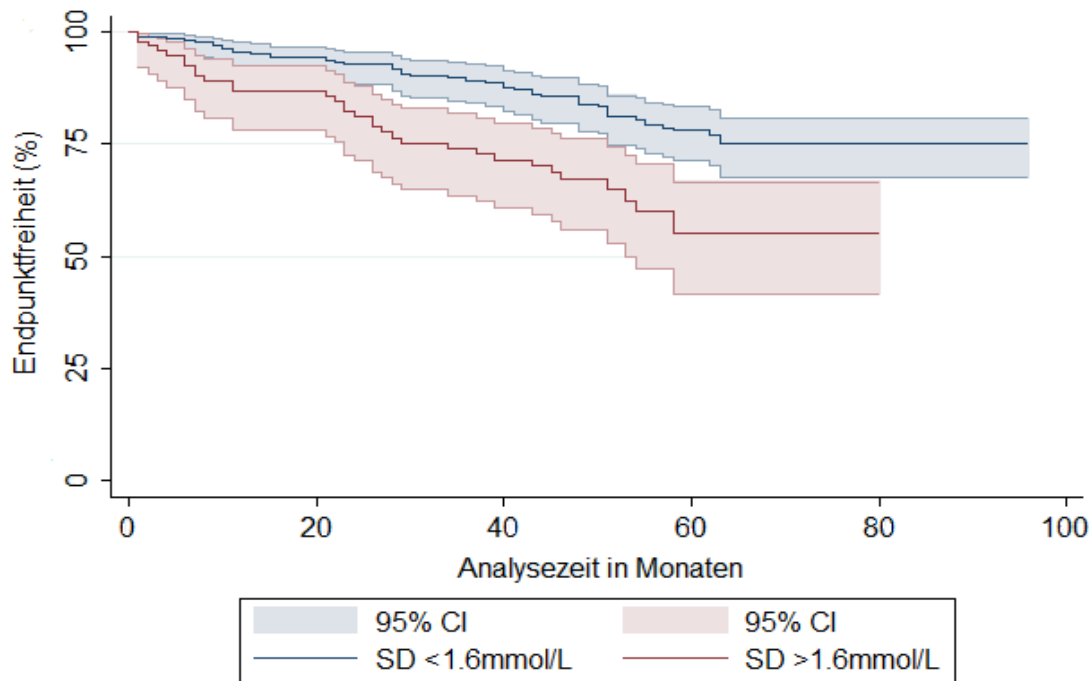


Abbildung 19: Darstellung der Kaplan-Meier Analyse bezüglich der Auftretenshäufigkeit aller definierten kardiovaskulären Ereignisse in SD-Gruppen mit einem Cut-Off von 1.6 mmol/L der interstitiellen Glukosevariabilität innerhalb der Gesamtpopulation

Die Kaplan-Meier Analyse in Abbildung 19 der gesamten Studienpopulation beinhaltet 307 Probanden mit einer "time at risk" von 14979 Monaten und 78 aufgetretenen Endpunkten. In die Analyse wurden alle zuvor definierten diabetesbezogenen Erkrankungen eingebunden. Innerhalb der Gruppe1 (SD 0-1.5 mmol/L) finden sich 210 Personen die eine "time at risk" von 11106 Monaten und 45 Endpunkte aufweisen. Die Gruppe2 (SD \geq 1.6 mmol/L) besteht aus 97 Versuchspersonen mit einer "time at risk" von 3873 Monate. In dieser Gruppe konnten 33 diabetesassoziierte Ereignisse ermittelt werden. Nach 24 Monaten Beobachtungszeit können zwischen den beiden Gruppen schon signifikante Unterschiede in der Auftretenshäufigkeit von Endpunkten dargestellt werden. Nach 24 Monaten konnte in Gruppe1 eine Auftretenshäufigkeit von 7% (CI95%: 4-12%) und in Gruppe2 eine Auftretenshäufigkeit von kardiovaskulären Endpunkten von 19% (CI95%: 14-24%) demonstriert werden. Nach 5 Jahren wiesen in Gruppe1 22% (CI95%: 17-28%) der

Probanden einen kardiovaskulären Endpunkt auf. In Gruppe2 sind im selben Beobachtungszeitraum bei 45% (CI95%: 33-58%) der Probanden kardiovaskuläre Ereignisse eingetreten.

3.4.3 Gruppenvergleich von anamnestischen und klinisch-labordiagnostischen Parametern zwischen den Gruppen gebildet mit Cut-off 1.6mmol/L

Tabelle 18: Beschreibung kardiovaskulär relevanter Parameter (n (%) oder Mittelwert \pm SD) innerhalb der SD-Gruppen mit einem Cut-Off von 1.6 mmol/L der interstitiellen Glukosevariabilität und deren statistischer Gruppenvergleich in der Gesamtpopulation

Variable	SD <1.6 (mmol/L)	SD \geq 1.6 (mmol/L)	P-value	Total
	N= 208	N= 97		N=315
Alter (Jahre)	67.17 \pm 6.87	66.96 \pm 7.91	0.809	67.13 \pm 7.16
BMI (kg/m ²)	28.94 \pm 4.22	30.39 \pm 4.91	0.012	29.37 \pm 4.49
Systol. Blutdruck (mmHg)	141.14 \pm 16.06	145.52 \pm 17.25	0.031	142.55 \pm 16.47
Diastol. Blutdruck (mmHg)	82.52 \pm 10.39	78.98 \pm 10.01	0.005	81.48 \pm 10.32
Pulsdruck (mmHg)	58.68 \pm 13.78	66.53 \pm 14.97	0.000	61.10 \pm 14.60
LDL-Cholesterin (mmol/L)	3.24 \pm 0.90	2.71 \pm 0.87	0.000	3.08 \pm 0.89
UACR (mg/g)	1.53 \pm 1.73	6.81 \pm 17.70	0.598	3.00 \pm 9.75
HbA1c (%)	5.94 \pm 0.04	7.23 \pm 0.11	0.000	6.35 \pm 0.05
Geschlecht männlich	122 (57)	66 (68)	0.044	188 (61)
Anam. Herzinsuffizienz	6 (3)	10 (10)	0.006	16 (5)
Anam. PAVK	7 (3)	10 (10)	0.011	17 (5)
Anam. Apoplex	9 (4)	7 (7)	0.155	16 (5)
Anam. Myokardinfarkt	10 (5)	19 (19)	0.000	29 (9)

Tabelle 18 demonstriert, dass sich die beiden gebildeten Gruppen mit Cut-Off von \geq 1.6 mmol/L innerhalb verschiedener, endpunktrelevanter Parameter unterscheiden. Es zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen den zwei gebildeten Gruppen im BMI, Pulsdruck und LDL-Cholesterinwert von jeweils $p > 0.01$. Desweiteren legen die anamnestisch berichteten Vorerkrankungen Herzinsuffizienz, pAVK und Myokardinfarkt signifikante Unterschiede in der Auftretenshäufigkeit zwischen den Gruppen dar. Auch im blutglukoserelevanten Parameter HbA1c ist ein Unterschied im signifikanten Bereich ($p < 0.01$) zwischen den Gruppen zu finden.

3.4.4 Univariate Coxregression zwischen den SD-Gruppen mit Cut-off von 1.6 mmol/L

Tabelle 19: Darstellung der HR im univariaten Cox-Regressionsmodell der SD-Gruppen mit einem Cut-Off von 1.6 mmol/L der interstitiellen Glukosevariabilität innerhalb der gesamten Studienpopulation bezüglich des primären Endpunktes

Variable	Hazard Ratio	Standard Error	p-value	Konfidenzintervall 95%	
SD <1.6 (mmol/L) / SD >1.6 (mmol/L)	2.26	0.52	0.000	1.44	3.56

Tabelle 19 zeigt ein univariates Cox-Regressionsmodell der SD-Gruppen mit Cut-Off von 1.6 mmol/L. Es legt sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0.01$) zwischen den Gruppen dar sowie ein starker Anstieg der HR von 126%.

3.5 Vergleich der SD der interstitiellen Glukosefluktuation mit HbA1c-Wert, klinisch-labordiagnostischen und anamnestischen Parametern

3.5.1 Vergleich der SD der interstitiellen Glukosefluktuation mit HbA1c

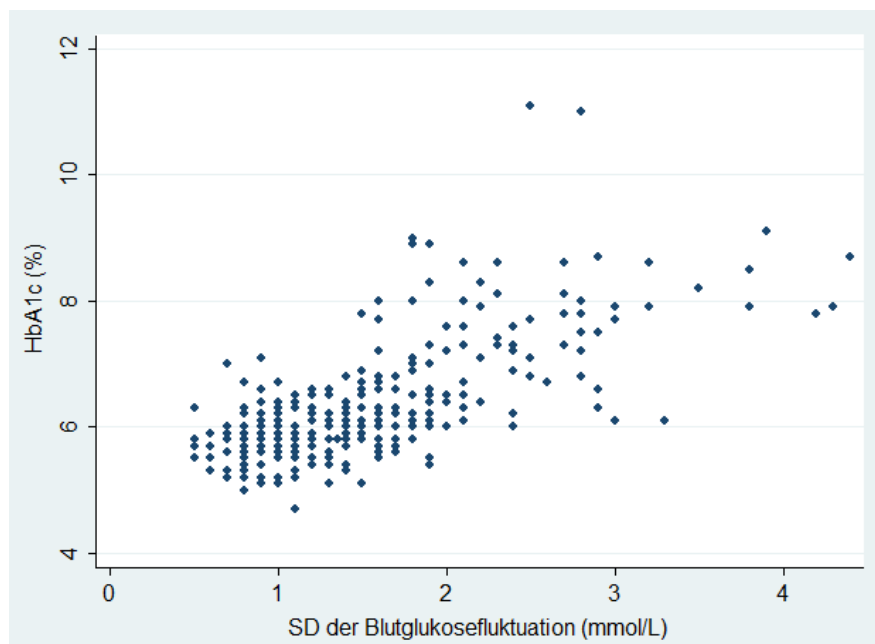


Abbildung 20: Darstellung einer linearen Korrelation zwischen HbA1c und der SD der interstitiellen Glukosefluktuation innerhalb der gesamten Studienkohorte

Eine einfache lineare Korrelation, dargestellt in Abbildung 20, zwischen HbA1c und der SD der interstitiellen Glukosefluktuation legt eine positive Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten von 0.70 und einem p-value von < 0.01 dar.

Tabelle 20: Darstellung der HR einer multivariaten Cox-Regression der Glukoseparameter HbA1c und SD der interstitiellen Glukosefluktuation innerhalb der gesamten Studienpopulation bezüglich des primären Endpunktes

Variable	Hazard Ratio	Std. Error	P-value	Konfidenzintervall 95%	
HbA1c (%)	1.35	0.20	0.042	1.01	1.79
SD der interstitiellen Glukosefluktuation (mmol/L)	1.24	0.23	0.253	0.86	1.78

In die multivariate Cox-Regression wurden 305 Probanden mit einer "time at risk" von 14838 Monaten und 78 kardiovaskulären Endpunkten eingeschlossen. Es zeigt sich in Tabelle 20 eine signifikante Vergrößerung des HR um 35% bei einer Erhöhung des HbA1c von 0.5%. Die interstitielle Glukosefluktuation weist in der multivariaten Cox-Regression mit Einschluss von HbA1c keine signifikante Assoziation auf die Ausprägung von kardiovaskulären Endpunkten auf.

3.5.2 ROC-Analyse zu Bestimmung des Cut-Offs von HbA1c in der Studienpopulation

Das ROC-Modell für den HbA1c-Wert wurde jeweils für drei verschiedene Endpunktgruppen durchgeführt. Die einzelnen Gruppen beinhalten zum einen alle ermittelten kardiovaskulären Endpunkte zum anderen kardiovaskuläre Ereignisse mit höherer Ereignisgüte und schließlich "harte" kardiovaskulärer Ereignisse, die mit höchster Validität durch die Endpunktbestimmung ermittelt werden konnten. Der theoretisch optimale Cut-Off für die Prognose von kardiovaskulären Erkrankungen des HbA1c wird aus dem Zusammenspiel von Sensitivität und Spezifität ermittelt. Für jeden vorhandenen Parameterwert des HbA1c ermittelt man die resultierende relative Häufigkeitsverteilung in Form von Sensitivität und Spezifität. Der höchste errechnete Wert aus Sensitivität und Spezifität wird als möglicher optimaler Cut-off gesehen.

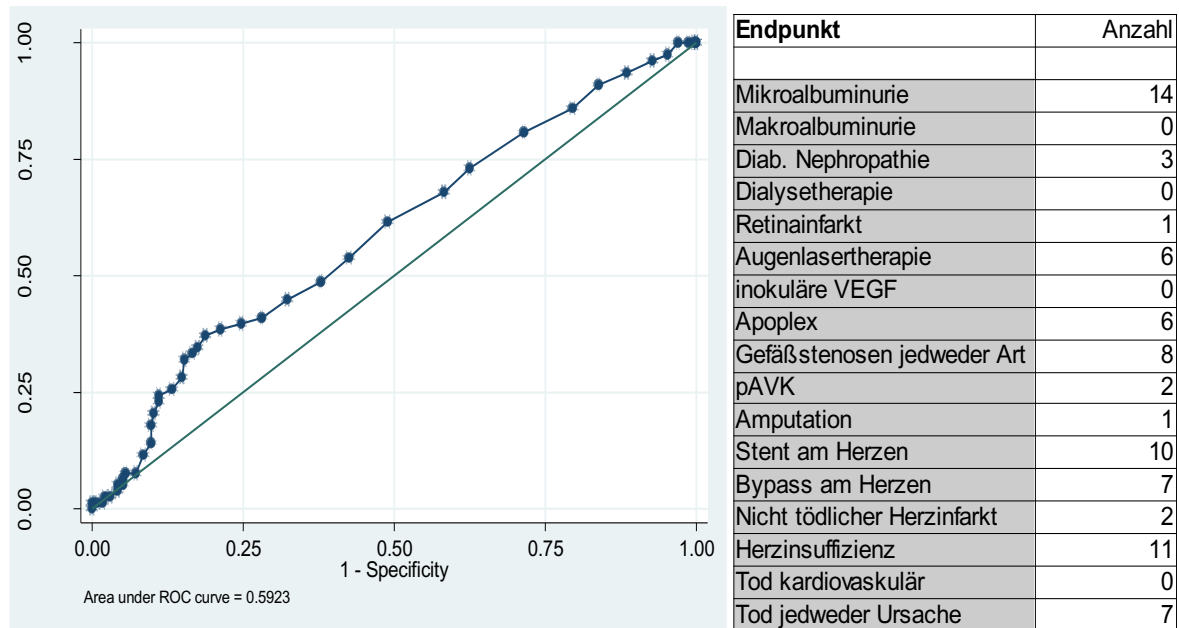


Abbildung 21: Darstellung der ROC-Kurve des HbA1c-Wertes für die Ausprägung aller ermittelter Endpunkte innerhalb der gesamten Studienpopulation

Das ROC-Modell in Abbildung 21 beinhaltet alle ermittelten diabetesbezogenen Endpunkte. Die ROC-Kurve legt einen theoretisch optimalen Wert für einen HbA1c Cut-Off von $\geq 6.8\%$ dar. Hier zeigt sich der höchste Gesamtwert aus Sensitivität und Spezifität. Bei einem HbA1c Cut-Off von $\geq 6.8\%$ kann mit einer Sensitivität von 37% und Spezifität von 81% ein kardiovaskuläres Ereignis vorausgesagt werden. Die AUC mit einem Wert von 0.59 zeigt, dass HbA1c-Wert nur ein sehr schwacher Klassifikator für die Vorrausage von kardiovaskulären Endpunkten ist.

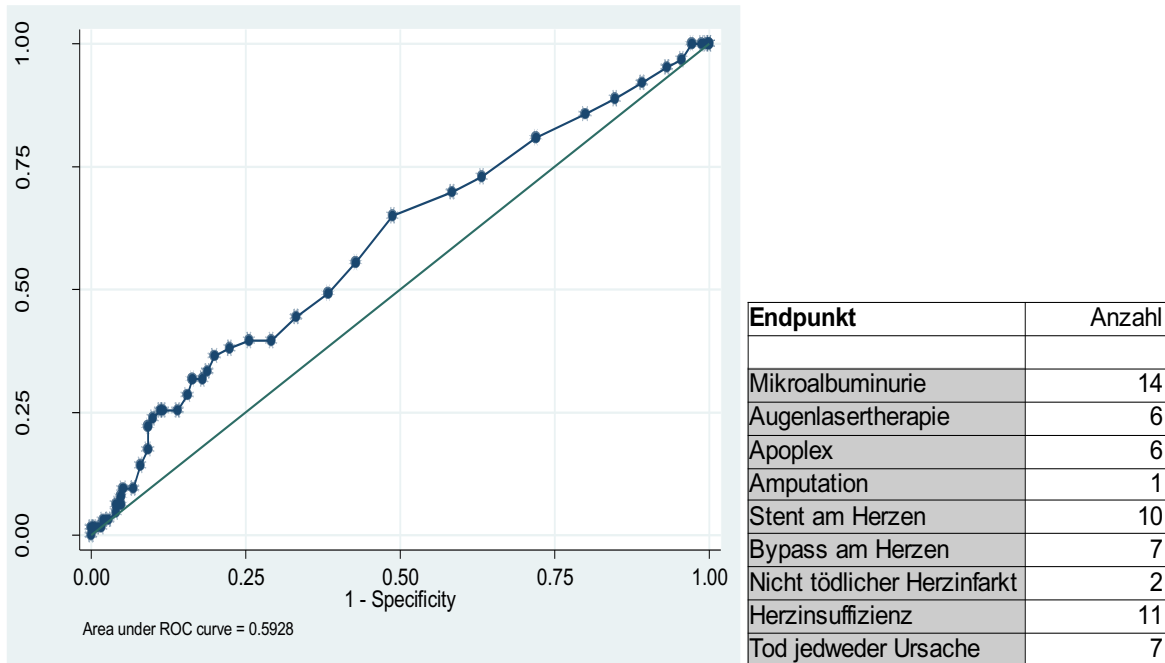


Abbildung 22: Darstellung der ROC-Kurve des HbA1c-Wertes für die Ausprägung valider Endpunkte innerhalb der gesamten Studienpopulation

Das ROC-Modell in Abbildung 22 für valide bestimmbare diabetesbezogenen Endpunkte demonstriert einen theoretisch optimalen Wert für einen HbA1c Cut-Off von $\geq 6.8\%$. Bei einem Cut-Off der HbA1c von $\geq 6.8\%$ kann mit einer Sensitivität von 37% und Spezifität von 80% die Voraussage für ein kardiovaskuläres Ereignis getroffen werden. Die AUC für die angepassten Endpunkte weist einen Wert von 0.59 für den HbA1c-Wert auf. Dies entspricht einem sehr schwachen Klassifikator für die Voraussage von kardiovaskulären Endpunkten.

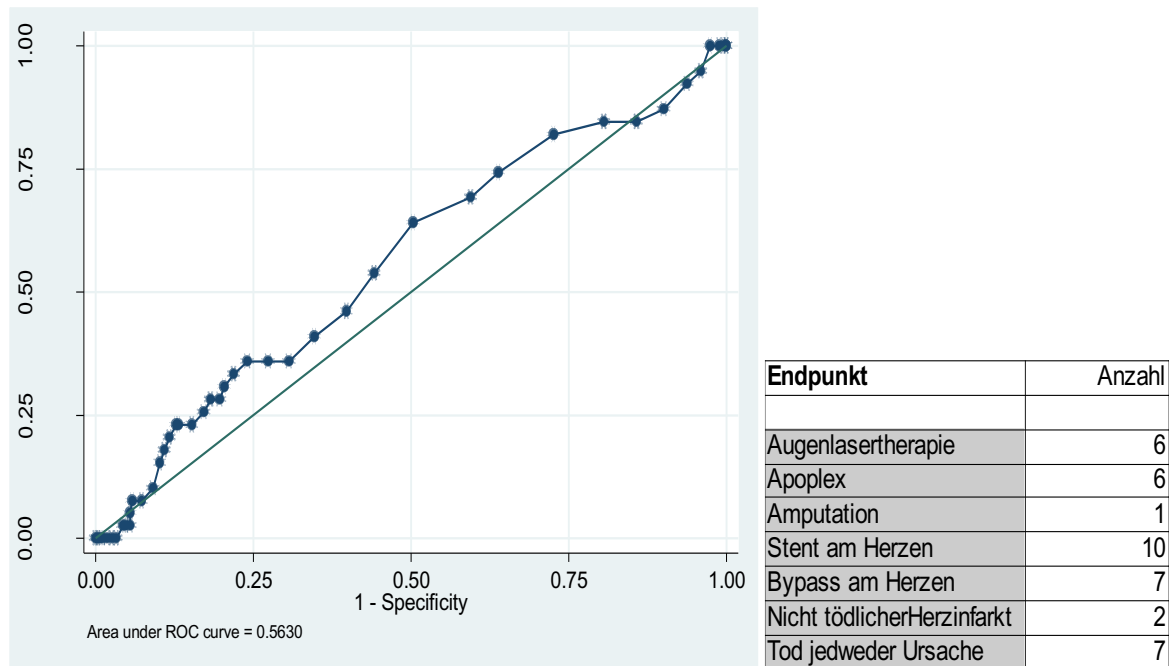


Abbildung 23: Darstellung der ROC-Kurve des HbA1c-Wertes für die Ausprägung harter Endpunkte innerhalb der gesamten Studienpopulation

Diese ROC-Analyse in Abbildung 23 beinhaltet harte diabetesbezogenen Endpunkte. Es ergibt sich aus der ROC-Kurve ein optimaler HbA1c Cut-Off von $\geq 6.8\%$ mit einer Sensitivität von 55% Spezifität und 78% kardiovaskulären Events zu prognostizieren. Die AUC für harte Endpunkte weist einen Wert von 0.57 auf. Auch hier zeigt sich der HbA1c-Wert nur als sehr schwacher Klassifikator.

3.5.3 Univariate Cox-Regression klinisch-labordiagnostischer und anamnestischer Parameter auf die Ausprägung diabetischer Endpunkte

Tabelle 21: Darstellung der HR signifikanter klinisch-labordiagnostischer und anamnestischer Parameter im univariaten Cox-Regressionsmodell in der gesamten Studienpopulation bezüglich des primären Endpunktes

Variable	Hazard Ratio	Standard Error	p-value	Konfidenzintervall 95%	
Alter (Jahre)	1.05	0.02	0.006	1.02	1.09
UACR (mg/g)	1.03	0.01	0.001	1.01	1.05
CreaS (μmol/l)	1.01	0.01	0.016	1.00	1.03
Pulsdruck (mmHg)	1.03	0.02	0.000	1.02	1.05
Systolischer Blutdruck (mmHg)	1.02	0.01	0.049	1.00	1.03
HbA1c (%)	1.52	0.15	0.000	1.25	1.85
Dauer DM Typ 2 (Jahren)	1.06	0.01	0.000	1.03	1.09
Geschlecht	2.35	0.62	0.001	1.40	3.95
Rauchen	1.33	0.17	0.027	1.03	1.72
Anam. Herzinsuffizienz	2.48	0.99	0.022	1.14	5.41
Anam. Neuropathie	1.84	0.44	0.010	1.16	2.94
Anam. Hyperurikämie	2.36	0.54	0.000	1.50	3.71
Anam. Fettstoffwechselstörung	2.71	0.78	0.001	1.54	4.76
Anam. Hypertonie	2.03	0.72	0.045	1.01	4.08
Anam. Periphere Verschlusskrank.	2.56	0.96	0.012	1.23	5.34
Anam. Apoplex	2.18	0.81	0.037	1.05	4.54
Anam. akuter Myokardinfarkt	2.35	0.72	0.005	1.30	4.27

In Tabelle 21 sind die Ergebnisse der univariaten Cox-Regressionmodelle aller signifikanten anamnestischen und klinisch-laborchemischen Parameter abgebildet. Im univariaten Cox-Regressionsmodell zeigten sich, in der gesamten Studienkohorte betrachtet, die Parameter Creas (Kreatinin im Serum), UACR (Verhältnis Albumin und Kreatinin), Pulsdruck, systolischer Blutdruck, HbA1c, Alter, Geschlecht, Raucherstatus, Herzinsuffizienz, Hypertonie, periphere Verschlusskrankheit, Apoplex, akuter Myokardinfarkt, Neuropathie, Hyperurikämie und Fettstoffwechselstörung signifikant auf die Ausprägung von kardiovaskulären Ereignissen assoziiert. Die höchsten HR für die Ausprägung von diabetesbezogenen Endpunkten zeigten sich bei einer vorbestehenden peripheren Verschlusskrankheit mit einer HR von 156%, einer Fettstoffwechselstörung mit einer HR von 171%, einem abgelaufenem akuten Myokardinfarkt mit einer HR von 135% und vorbestehender Herzinsuffizienz mit einer HR von 148%. Vorbestehender Apoplex und Neuropathie legten eine HR von 118% und 84% dar. Bei den laborchemischen Parametern weisen insbesondere Pulsdruck, systolischer Blutdruck und HbA1c einen starken Einfluss auf die Ausprägung von kardiovaskulären Erkrankungen auf.

Bei einer Erhöhung des Pulsdruckes und systolischen Blutdruckes um 1 mmHg kann ein Anstieg der HR um 3% und 2% beobachtet werden. Der HbA1c-Wert zeigt einen hohen Anstieg der HR von 52% bei einer Erhöhung um 0.5%. Es konnte weiterhin beobachtet

werden, dass bei einer Erhöhung des Alters um 1 Jahr sich die HR um 5% vergrößert einen Endpunkt zu erleiden. Die HR von Geschlecht und der Raucherstatus steigen ebenfalls signifikant zwischen den Gruppen an. Männer haben einen erhöhten HR von 135% im Vergleich zu Frauen und Probanden mit einem aktiven Raucherstatus demonstrieren einen erhöhten HR von 33% im Vergleich zu Nicht-Rauchern.

3.5.4 Multivariates Cox-Regressionsmodell mit allen signifikanten Variablen aus der univariaten Cox-Regressionsanalyse

Es wurde ein multivariates Cox-Regressionsmodell mit allen signifikanten Parametern aus der univariaten Cox-Regressionsanalyse durchgeführt. Es konnte ein signifikanter Zusammenhang der Parameter Geschlecht, HbA1c, Pulsdruck und anamnestisch ermittelter Fettstoffwechselstörung aufgezeigt werden. Der Parameter Alter weist in der multivariaten Analyse keinen signifikanten Zusammenhang auf die Ausprägung von diabetesbezogenen Endpunkten auf.

Tabelle 22: Darstellung der HR klinisch-labordiagnostischer, anamnestischer und blutglukosebezogener Parameter im multivariaten Cox-Regressionsmodell innerhalb der gesamten Studienpopulation bezüglich des primären Endpunktes

Variable	Hazard Ratio	Standard Error	p-value	Konfidenzintervall 95%	
Alter (Jahre)	1.03	0.02	0.064	0.99	1.07
Geschlecht	2.04	0.54	0.008	1.21	3.43
HbA1c (%)	1.28	0.15	0.035	1.02	1.60
Pulsdruck (mmHg)	1.02	0.01	0.010	1.01	1.04
Anam. Fettstoffwechselstörung	2.04	0.63	0.021	1.11	3.74

Tabelle 22 demonstriert, dass bei einer Erhöhung des HbA1c-Wertes um 0.5 mmol/L sich der HR um 28% vergrößert einen kardiovaskulären Endpunkt zu erleiden. Die HR von Geschlecht und anamnestischer Fettstoffwechselstörung steigt ebenfalls signifikant zwischen den Gruppen an. Männer und Probanden mit einer Fettstoffwechselstörung in der Vorgeschichte haben ein 104% erhöhtes Risiko ein kardiovaskuläres Event zu bekommen. Ebenfalls eine signifikante Assoziation zeigt der Pulsdruck mit einer Erhöhung der HR um 2% bei einer Erhöhung des Pulsdruckes um 1 mmHg.

3.6 Analysen in der Subgruppe Diabetiker

3.6.1 Deskriptive Analyse der Subgruppe der Diabetiker

Tabelle 23: Beschreibung der mittleren klinisch-labordiagnostischen Parameter innerhalb der Subgruppe der Diabetiker

Variable	Anzahl	Mittelwert	Std. Dev.	Min.	Max.
Alter (Jahre)	197	66.60	7.36	43	81
BMI (kg/m ²)	197	30.12	4.65	20.48	50.54
Systol. Blutdruck (mmHg)	197	143.64	16.80	97	200
Diastol. Blutdruck (mmHg)	197	80.18	10.11	49	103
Cholesterin (mmol/L)	193	5.11	1.21	2.65	8.49
Triglyzeride (mmol/L)	193	1.96	1.62	0.44	11.31
GFR (ml/min)	182	84.57	20.78	24.70	149.30

In Tabelle 23 wird die Subgruppe der Diabetiker dargestellt und umfasst insgesamt 197 Probanden mit einer Geschlechterverteilung von 65 Frauen (33%) und 132 Männern (67%). Das Durchschnittsalter beträgt innerhalb der Subgruppe der Diabetiker 66.5 Jahre (CI95%; 65.6-67.6 Jahre) und weist einen überdurchschnittlich hohen BMI von 30 kg/m² (CI95%; 29.5-30.7 kg/m²) auf. In der Analyse der klinisch-labordiagnostischen Parameter zeigt sich ein überdurchschnittlich hoher systolischer Blutdruck von fast 144 mmHg (CI95%; 141.3-145.1 mmHg).

Tabelle 24: Beschreibung der mittleren glykämischen Parameter innerhalb der Subgruppe der Diabetiker

Variable	Anzahl	Mittelwert	Std. Dev.	Min.	Max.
HbA1c (%)	196	6.74	0.97	5	11.12
SD der interstitiellen Glukosefluktuation (mmol/L)	191	1.79	0.75	0.73	4.43
Dauer DM Typ 2 (Jahre)	197	8.62	8.11	0	35

In Tabelle 24 sind die mittleren Glukoseparameter im Blut und Interstitium dargestellt. Der HbA1c beträgt im Durchschnitt 6.7% (CI95%; 6.6- 6.9%). Die Erkrankungsdauer an Diabetes Typ2 beträgt durchschnittlich 8.5 Jahre (CI95%; 7.5-9.8 mmol/L). Es zeigt sich eine mittlere interstitielle Glukosefluktuation, dargestellt durch die Standardabweichung, von 1.8 mmol/L (CI95%; 1.7-1.9 mmol/L).

3.6.2 Vergleich der Blutglukoseparameter HbA1c, SD der interstitiellen Glukosefluktuation und Diabetesdauer innerhalb der Diabetiker

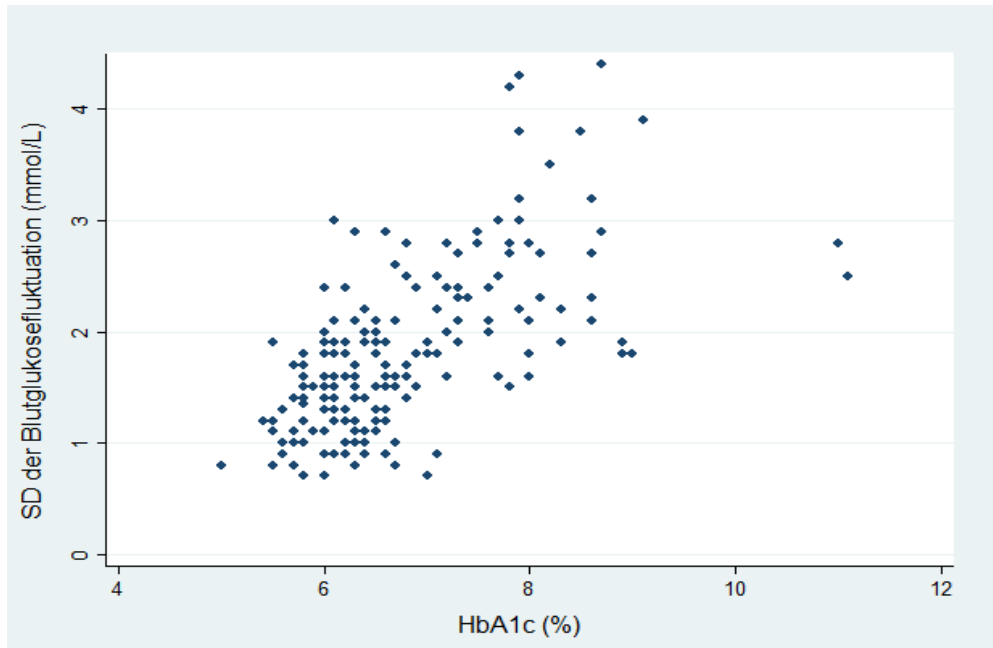


Abbildung 24: Darstellung einer linearen Korrelation zwischen HbA1c und der SD der interstitiellen Glukosefluktuation innerhalb der Subgruppe der Diabetiker

Es zeigt sich in Abbildung 24 innerhalb einer einfachen linearen Korrelation zwischen HbA1c und der SD der interstitiellen Glukosefluktuation eine positive Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten von 0.64 und einem p-value von <0.01 .

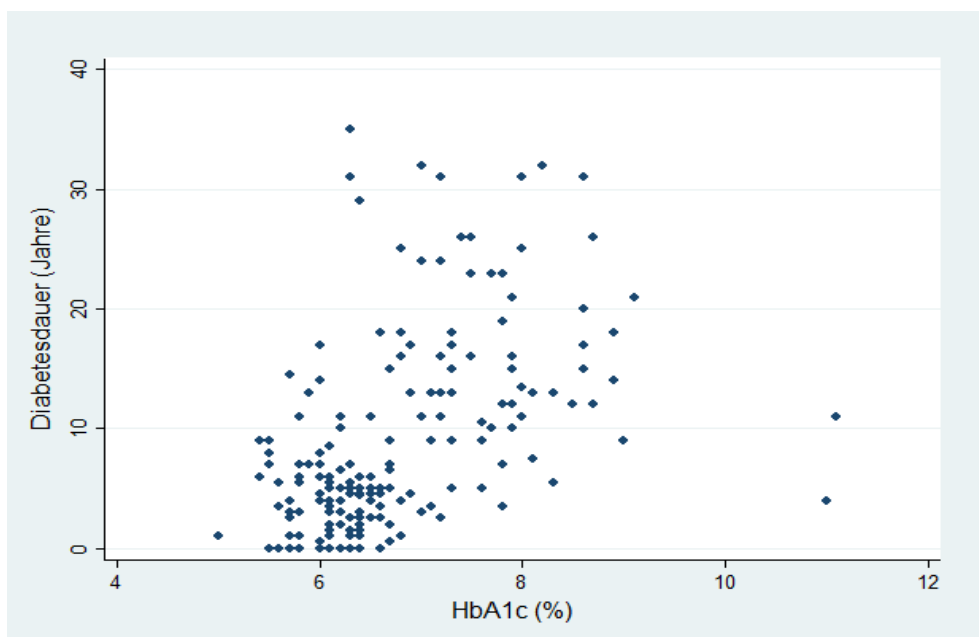


Abbildung 25: Darstellung einer einfachen linearen Korrelation zwischen HbA1c und der Erkrankungsdauer an Diabetes innerhalb der Subgruppe der Diabetiker

In einer weiteren linearen Korrelation, dargestellt in Abbildung 25, zwischen SD der interstitiellen Glukosefluktuation und der Erkrankungsdauer mit Diabetes wurde eine positive Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten von 0.49 und einem p-value von <0.01 beobachtet.

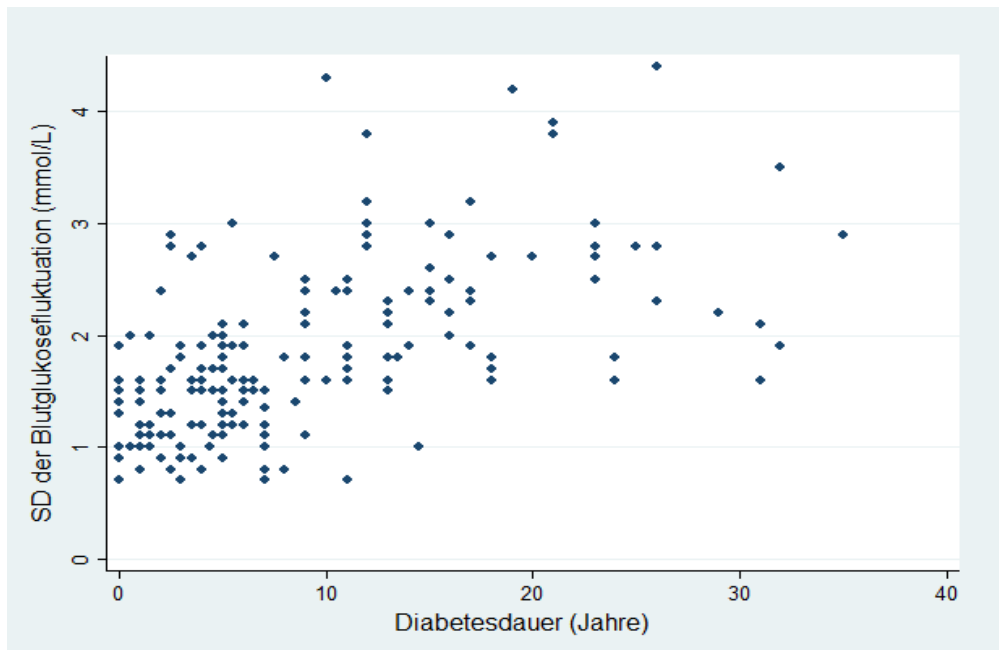


Abbildung 26: Darstellung einer linearen Korrelation zwischen Erkrankungsdauer an Diabetes und der SD der interstitiellen Glukosefluktuation innerhalb der Subgruppe der Diabetiker

Eine einfache Korrelation in Abbildung 26 zwischen den Parametern HbA1c und der Erkrankungsdauer von Diabetes hat eine positive Korrelation mit einem positiven Korrelationskoeffizienten von 0.58 und einem p-value von <0.01 aufgezeigt.

Tabelle 25: Darstellung des HR glykämischer Parameter im multivariaten Cox-Regressionsmodell innerhalb der Subgruppe der Diabetiker bezüglich des primären Endpunktes

Variable	Hazard Ratio	Std. Error	p-value	Konfidenzintervall 95%	
HbA1c (%)	1.18	0.21	0.350	0.83	1.68
SD der interstitiellen Glukosefluktuation (mmol/L)	1.20	0.28	0.444	0.76	1.90
Diabetesdauer (Jahre)	1.04	0.02	0.023	1.01	1.08

Die Tabelle 25 umfasst die Subgruppe der Diabetiker und zeigt ein multivariates Cox-Regressionsmodell relevanter Blutglukoseparameter. Die Subgruppe beinhaltet 195 Probanden mit einer "time at risk" von 9105 Monaten und 51 kardiovaskulären Endpunkten. Die Diabetesdauer legt eine signifikante Assoziation mit kardiovaskulären Endpunkten mit

einem Zuwachs der HR von 4% bei einer Zunahme der Diabetesdauer um 1 Jahr dar. Die Parameter HbA1c und die SD der interstitiellen Glukosefluktuation verlieren in einer multivariaten Cox-Regression mit der Diabetesdauer ihren signifikanten Zusammenhang auf die Ausprägung von diabetesbezogenen Erkrankungen.

3.6.3 ROC Analyse der Erkrankungsdauer von Diabetes innerhalb der Subgruppe der Diabetiker

Das ROC-Modell für die Diabetesdauer wurde jeweils für drei verschiedene Endpunktgruppen durchgeführt. Die einzelnen Gruppen beinhalten zum einen alle ermittelten kardiovaskulären Endpunkte zum anderen kardiovaskuläre Ereignisse mit höherer Ereignisgüte und schließlich "harte" kardiovaskulärer Ereignisse, die mit höchster Validität durch die Endpunktbestimmung ermittelt werden konnten. Der theoretisch optimale Cut-Off für die Prognose von kardiovaskulären Erkrankungen der Diabetesdauer wird aus dem Zusammenspiel von Sensitivität und Spezifität ermittelt. Für jeden vorhandenen Parameterwert der Diabetesdauer ermittelt man die resultierende relative Häufigkeitsverteilung in Form von Sensitivität und Spezifität. Der höchste errechnete Wert aus Sensitivität und Spezifität wird als möglicher optimaler Cut-off gesehen.

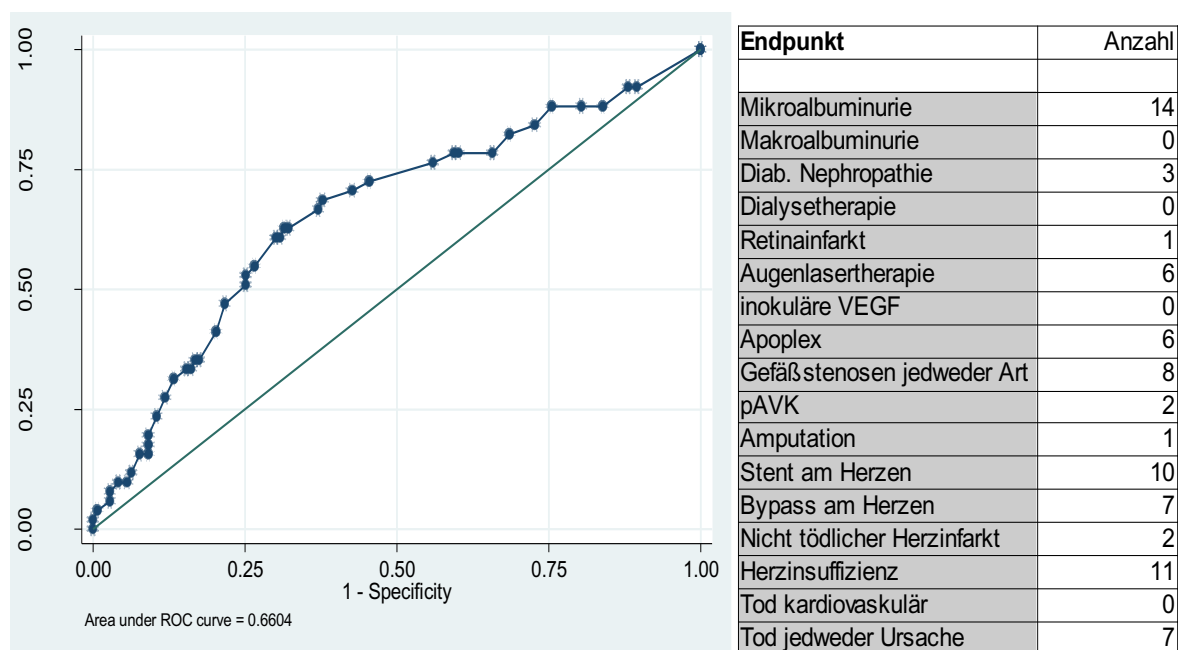


Abbildung 27: Darstellung der ROC-Kurve der Diabetesdauer für die Ausprägung aller ermittelter Endpunkte innerhalb der Subgruppe der Diabetiker

Das ROC-Modell in Abbildung 27 beinhaltet alle ermittelten diabetesbezogenen Endpunkte. Die ROC-Kurve ergibt ein theoretisch optimales Cut-Off für die Diabetesdauer von 9 Jahre.

Hier zeigt sich der höchste Gesamtwert aus Sensitivität und Spezifität. Der Cut- Off der Diabetesdauer von 9 Jahre kann mit einer Sensitivität von 61% und Spezifität von 70% verwendet werden, um das Eintreten eines des kardiovaskulären Endpunktes vorauszusagen. Die AUC mit einem Wert von 0.66 zeigt, dass die Diabetesdauer ein moderater Klassifikator für die Voraussage von kardiovaskulären Endpunkten ist.

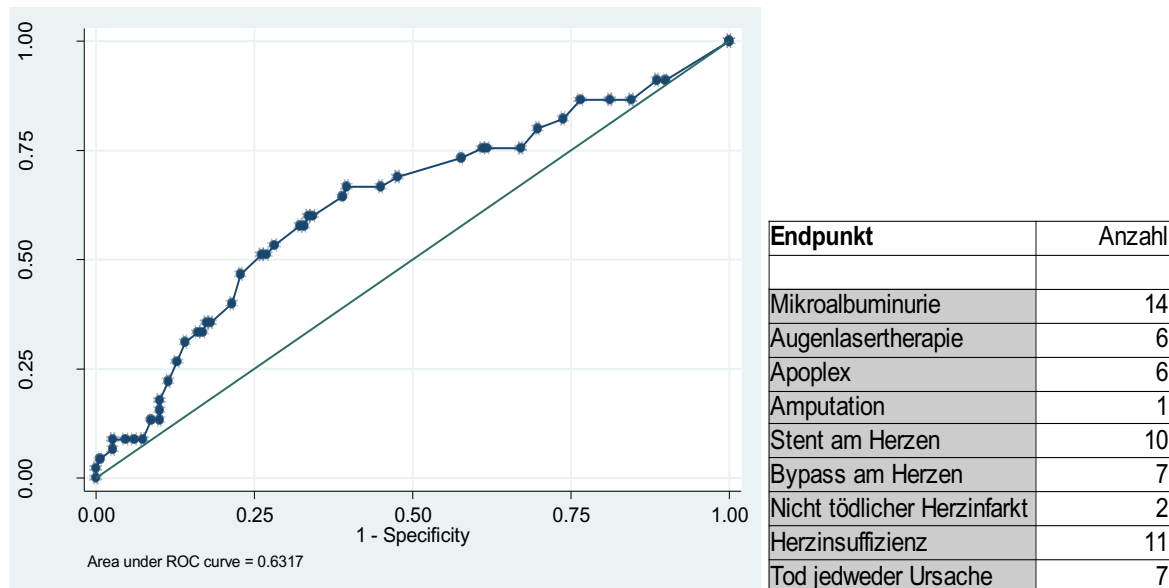


Abbildung 28: Darstellung der ROC-Kurve der Diabetesdauer für die Ausprägung bestimmter diabetischer Endpunkte in der Subgruppe der Diabetiker

Das ROC-Modell, dargestellt in Abbildung 28, demonstriert für valide bestimmbare diabetesbezogenen Endpunkte einen theoretisch optimalen Cut-Off der Diabetesdauer von 11 Jahren. Hier zeigt sich der höchste Gesamtwert aus Sensitivität und Spezifität. Bei einem Cut-Off der Diabetesdauer von 11 Jahren kann mit einer Sensitivität von 51% und Spezifität von 74% ein kardiovaskuläres Ereignis vorausgesagt werden. Die AUC für die angepassten Endpunkte weist einen Wert von 0.63 für die Diabetesdauer auf. Dies entspricht einem moderaten Klassifikator für die Voraussage von kardiovaskulären Endpunkten.

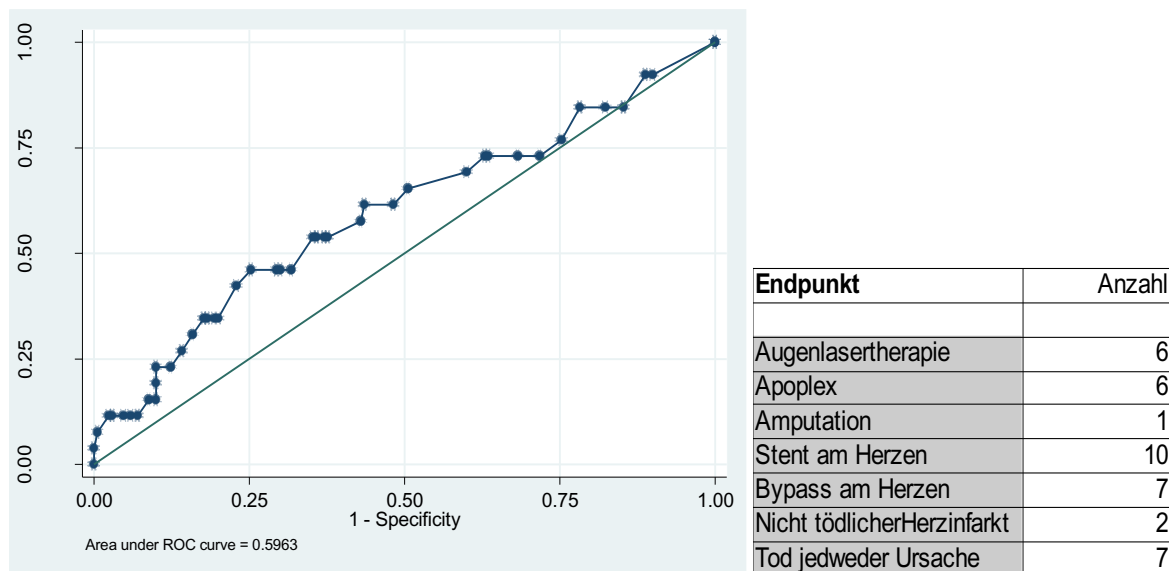


Abbildung 29: Darstellung der ROC-Kurve der Diabetesdauer auf die Ausprägung harter diabetischer Endpunkte in der Subgruppe der Diabetiker

Das ROC-Modell in Abbildung 29 für harte diabetesbezogene Endpunkte legt ein theoretisch optimales Cut-Off zur Prognose von kardiovaskulären Endpunkten der Diabetesdauer von 11 Jahren dar. Dieser Cut-Off zeigt eine Sensitivität von 45% und Spezifität von 75%. Die AUC für harte Endpunkte weist einen Wert von 0.60 auf. Hier zeigt sich die Diabetesdauer als schwacher Klassifikator.

3.6.4 Multivariate Cox-Regression relevanter diabetesbezogener Parameter in der Subgruppe der Diabetiker

Tabelle 26: Darstellung der HR klinisch-labordiagnostischer, anamnestischer und blutglukosebezogener Parameter im multivariaten Cox-Regressionsmodell innerhalb der Studienkohorte der Diabetiker bezüglich des primären Endpunktes

Variable	Hazard Ratio	Standard Error	p-value	Konfidenzintervall 95%	
Alter (Jahre)	1.04	0.02	0.067	0.99	1.09
Geschlecht	2.01	0.72	0.052	0.98	4.05
Diabetiksdauer (Jahre)	1.03	0.02	0.058	0.99	1.06
Systolischer RR (mmHg)	1.02	0.01	0.029	1.00	1.03
Anam. Fettstoffwechselstörung	2.40	1.09	0.055	0.98	5.86

Das multivariate Cox-Regressionsmodell, in Tabelle 26 abgebildet, umfasst die Subgruppe der Diabetiker mit allen signifikanten Parametern aus dem univariaten Cox-Regressionsmodell. Die Subgruppe beinhaltet 195 Probanden mit einer "time at risk" von

9105 Monaten mit 51 kardiovaskulären Endpunkten. Es konnte ein signifikanter Zusammenhang des systolischen Blutdruckes beobachtet werden. Die Parameter Geschlecht, Diabetesdauer sowie anamnestisch ermittelte Fettstoffwechselstörung wiesen kein signifikantes Ergebnis auf, besitzen jedoch ein p-value nahe dem Signifikanzbereich. Der Parameter Alter weist in der multivariaten Analyse keinen signifikanten Zusammenhang auf die Ausprägung von diabetesbezogenen Endpunkten auf. Bei Erhöhung des systolischen Blutdruckes um 1 mmHg zeigt sich eine signifikante Erhöhung der HR um 2%. Es zeigt sich eine starke fast signifikante Assoziierung von Geschlecht, Diabetesdauer und Fettstoffwechselstörung.

3.6.5 ROC- Analyse des systolischen Blutdruckes innerhalb der Diabetiker

Das ROC-Modell für den systolischen Blutdruck wurde jeweils für drei verschiedene Endpunktgruppen durchgeführt. Die einzelnen Gruppen beinhalten zum einen alle ermittelten kardiovaskulären Endpunkte zum anderen kardiovaskuläre Ereignisse mit höherer Ereignisgüte und schließlich "harte" kardiovaskulärer Ereignisse, die mit höchster Validität durch die Endpunktbestimmung ermittelt werden konnten. Der theoretisch optimale Cut-Off für die Prognose von kardiovaskulären Erkrankungen hervorgerufen durch erhöhten systolischen Blutdruck wird aus dem Zusammenspiel von Sensitivität und Spezifität ermittelt. Für jeden vorhandenen Parameterwert des systolischen Blutdruckes ermittelt man die resultierende relative Häufigkeitsverteilung in Form von Sensitivität und Spezifität. Der höchste errechnete Wert aus Sensitivität und Spezifität wird als möglicher optimaler Cut-off gesehen.

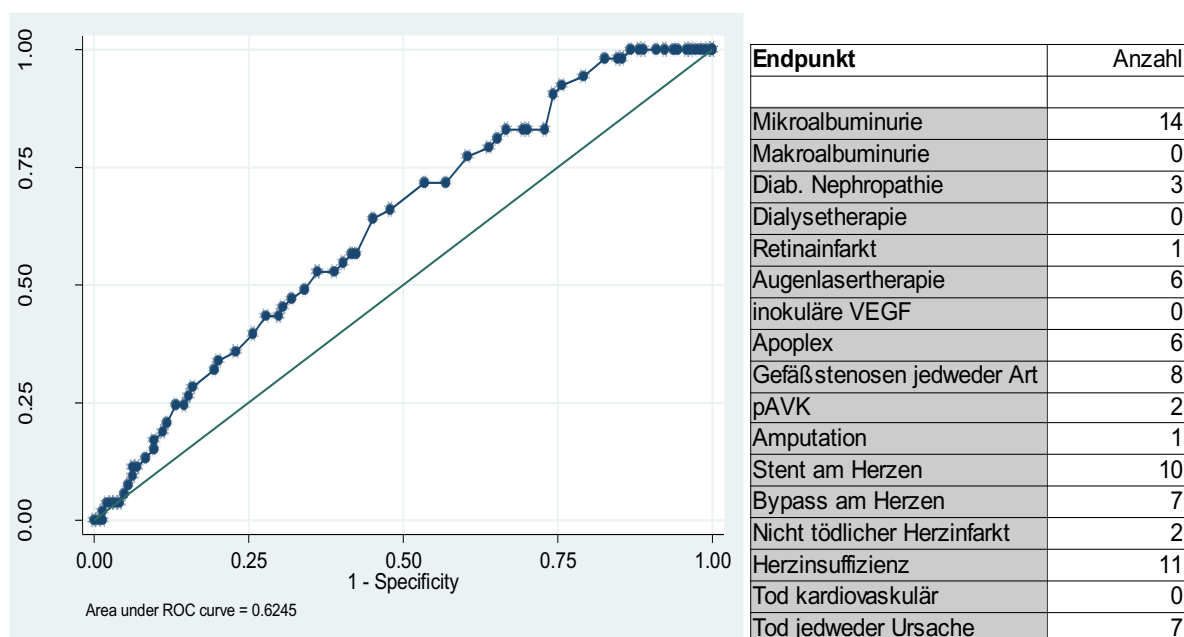


Abbildung 30: Darstellung der ROC-Kurve des systolischen Blutdruckes auf die Ausprägung aller ermittelter Endpunkte in der Subgruppe der Diabetiker

Das ROC-Modell, dargestellt in Abbildung 30, beinhaltet alle ermittelten diabetesbezogenen Endpunkte. Die ROC-Kurve ergibt einen theoretisch optimalen Wert für einen Cut-Off des systolischen Blutdruckes von 152 mmHg. Hier zeigt sich der höchste Gesamtwert aus Sensitivität und Spezifität. Bei einem Cut-Off des systolischen Blutdruckes von 152 mmHg kann mit einer Sensitivität von 43% und Spezifität von 72% eines der oben gelisteten kardiovaskulären Ereignisse vorausgesagt werden. Die AUC mit einem Wert von 0.57 zeigt, dass die SD der interstitiellen Glukosefluktuation nur ein sehr schwacher Klassifikator für die Voraussage von kardiovaskulären Endpunkten ist.

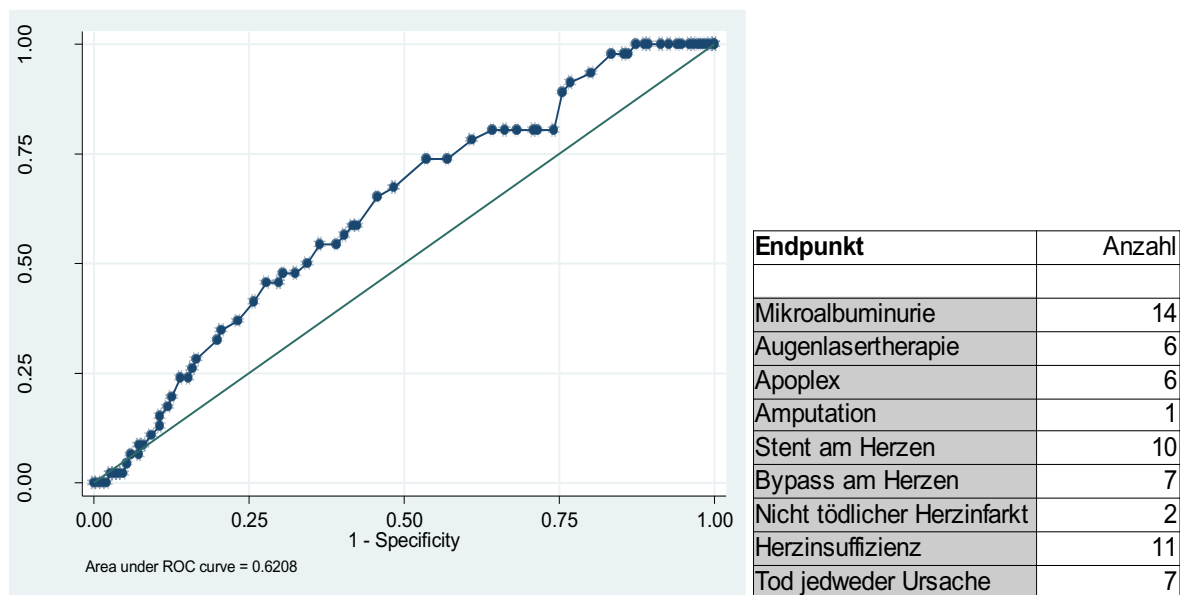


Abbildung 31: Darstellung der ROC-Kurve des systolischen Blutdruckes auf die Ausprägung valider diabetischer Endpunkte in der Subgruppe der Diabetiker

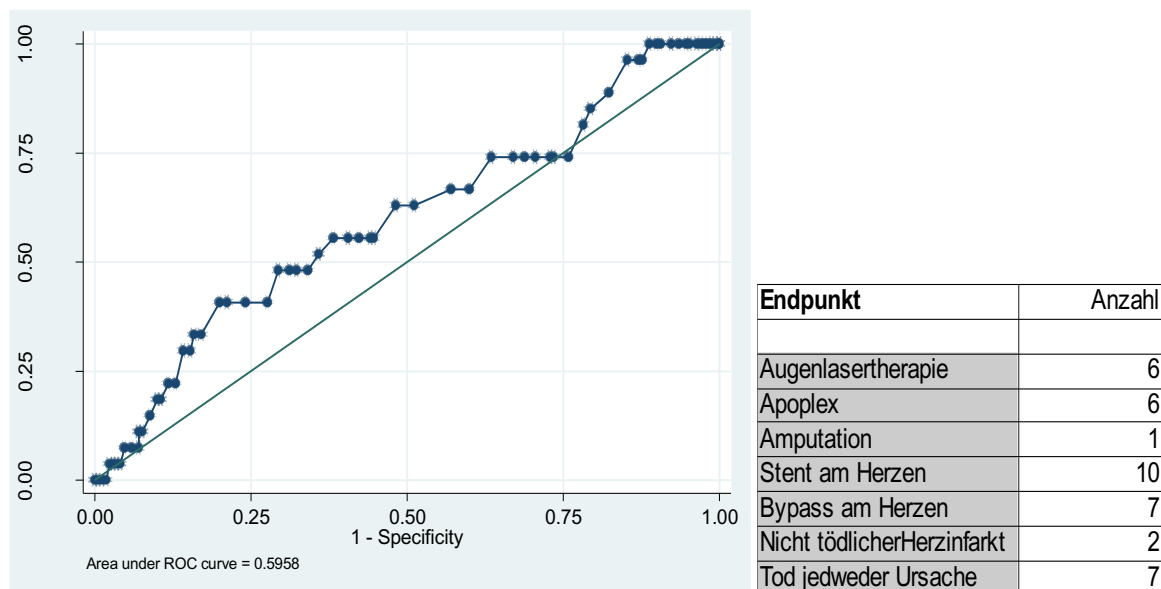


Abbildung 32: Darstellung der ROC-Kurve des systolischen Blutdruckes auf die Ausprägung harter Endpunkte in der Subgruppe der Diabetiker

Das ROC-Modell in Abbildung 31 für valide bestimmbare diabetesbezogenen Endpunkte demonstriert einen theoretisch optimalen Cut-Off des systolischen Blutdrucks von 152 mmHg. Hier zeigt sich der höchste Gesamtwert aus Sensitivität und Spezifität. Bei diesem Cut-Off kann mit einer Sensitivität von 51% und Spezifität von 74% ein definiertes kardiovaskuläres Ereignis vorausgesagt werden. Die AUC für die angepassten Endpunkte weist einen Wert von 0.62 für den systolischen Blutdruck auf. Dies entspricht einem moderaten Klassifikator für die Voraussage von kardiovaskulären Endpunkten. Dieses ROC-Modell in Abbildung 32 beinhaltet harte kardiovaskuläre Endpunkte. Die ROC-Kurve ergibt einen theoretisch optimalen Wert für einen Cut-Off des systolischen Blutdrucks von 152 mmHg. Bei einem Cut-Off des systolischen Blutdruckes von 152 mmHg kann mit einer Sensitivität von 41% und Spezifität von 80% eines der oben gelisteten kardiovaskulären Ereignisse vorausgesagt werden. Die AUC für harte Endpunkte weist einen Wert von 0.59 auf. Hier zeigt sich der systolische Blutdruck nur als schwacher Klassifikator für die Ausprägung harter Endpunkte.

3.7 Analysen in der Subgruppe der Nicht-Diabetiker

3.7.1 Deskriptive Analyse der Subgruppe der Diabetiker

Tabelle 27: Beschreibung der mittleren klinisch-labordiagnostischen und anamnestischen Parameter innerhalb der Subgruppe der Nicht-Diabetiker

Variable	Anzahl	Mittelwert	Std. Dev.	Min.	Max.
Alter (Jahre)	116	68.05	6.78	40	79
BMI (kg/m ²)	117	28.16	3.91	21.39	39.67
Systol. Blutdruck (mmHg)	117	140.81	15.86	104	175
Diastol. Blutdruck (mmHg)	117	83.68	10.38	52	109
Cholesterin (mmol/L)	117	6.12	1.23	3.55	9.85
Triglyzeride (mmol/L)	117	1.45	0.71	0.57	4.84
GFR (ml/min)	112	83.04	14.72	38.82	127.99

Tabelle 27 umfasst die Subgruppe der Diabetiker mit insgesamt 117 Probanden. Die Geschlechterverteilung beträgt 61 Frauen (52%) und 56 Männern (48%). Das Alter beträgt innerhalb der Subgruppe der Diabetiker 68 Jahre (CI95%; 66.8-69.3 Jahre) und weist einen erhöhten BMI von 28 kg/m² (CI95%; 27.4-28.9 kg/m²) auf. In der Analyse der klinisch-labordiagnostischen Parameter zeigt sich im Durchschnitt ein systolischer Blutdruck von 141 mmHg (CI95%; 137.9-143.7 mmHg) sowie ein erhöhter Blutcholesterinspiegel von 6.1 mmol/L (CI95%; 5.9-6.3 mmol/L).

Tabelle 28: Beschreibung der mittleren Glukoseparameter in der Subgruppe der Nicht-Diabetiker

Variable	Anzahl	Mittelwert	Std. Dev.	Min.	Max.
HbA1c (%)	117	5.67	0.31	4.71	6.35
SD der interstitiellen Glukosefluktuation (mmol/L)	116	1.01	0.36	0.53	3.32

Es zeigt sich in Tabelle 28 eine mittlere SD der interstitiellen Glukosefluktuation von 1 mmol/L (CI95%; 0.9-1.1 mmol/L). Der HbA1c beträgt im Durchschnitt 5.7% (CI95%; 5.6-5.7%).

4.7.2 Multivariate Cox-Regression relevanter diabetesbezogener Parameter in der Subgruppe der Nicht-Diabetiker

Tabelle 29: Darstellung der HR klinisch-labordiagnostischer, anamnestischer und blutglukosebezogener Parameter im multivariaten Cox-Regressionsmodell innerhalb der Nicht-Diabetiker bezüglich des primären Endpunktes

Variable	Hazard Ratio	Standard Error	p-value	Konfidenzintervall 95%	
Alter (Jahre)	1.02	0.03	0.585	0.95	1.09
Geschlecht	1.57	0.72	0.326	0.64	3.85
Pulsdruck (mmHg)	1.01	0.02	0.030	0.90	0.98
Raucherstatus	1.57	0.34	0.038	1.03	2.41

Es wurde ein multivariates Cox-Regressionsmodell, abgebildet in Tabelle 29, in der Subgruppe der Nicht-Diabetiker mit allen signifikanten Parametern aus dem univariaten Cox-Regressionsmodell durchgeführt. Die Subgruppe beinhaltet 115 Probanden mit einer "time at risk" von 6175 Monaten mit 24 kardiovaskulären Endpunkten. Es konnte ein signifikanter Zusammenhang des Pulsdruckes und des Raucherstatus beobachtet werden. Die Parameter Alter und Geschlecht wiesen in dieser multivariaten Analyse keinen signifikanten Zusammenhang auf die Ausprägung von kardiovaskulären Endpunkten auf. Es zeigt sich eine signifikante Assoziierung von Raucherstatus und diastolischem Blutdruck mit jeweils einer HR von 57% innerhalb des Raucherstatus und einer HR Zunahme von 4% bei einer Erhöhung des Pulsdruckes um 1 mmHg.

4. Diskussion und Zusammenfassung

4.1 Übersicht

Die Diskussion gliedert sich in drei Teile. Als erstes wird die Validität des Forschungskonzeptes, in Anbetracht der untersuchten Studienpopulation mit den bestehenden demographischen, klinischen und klinisch-labordiagnostischen Parametern, betrachtet. Weiterhin werden die Ergebnisse hier kritisch beleuchtet und die Forschungsergebnisse in Relation zu bestehenden Forschungsergebnissen zur Ausprägung von Morbidität und Mortalität durch Blutglukosevariabilität gesetzt. Im dritten Teil werden Limitierungen meiner Forschungsarbeit aufgegriffen, deren Aussagekraft und Generalisierbarkeit diskutiert sowie eine Empfehlung für weiterführende Forschungen gegeben.

4.2 Validität des Forschungskonzeptes

Ein großer Anteil kardiovaskulärer Komplikationen ist auf eine atherosklerotisch-vaskuläre Grunderkrankung zurückzuführen (Mahmood et al., 2014; Stamler et al., 1999). In der Framingham Heart Study sowie weiteren großangelegten Studien zeigen sich besonders Bluthochdruck, Dyslipidämie, Rauchen und DM als die wichtigsten Risikofaktoren für harte kardiovaskuläre Ereignisse (Mahmood et al., 2014; Stamler et al., 1999;). Die Ergebnisse hier schließen sich den gefundenen Risikofaktoren dieser Studien an. Insbesondere die genannten Risikofaktoren demonstrierten sowohl in der Gesamtpopulation als auch in den gebildeten Subgruppen die stärkste Assoziation auf die Ausprägung von kardiovaskulären Erkrankungen. Wie auch in vielen Studien zuvor weist DM hier ein vielfach erhöhtes kardiovaskuläres Komplikationsrisiko auf (Mahmood et al., 2014; Turner et al., 1998). In der Literatur ist eine zwei- bis dreifach höhere Auftretenshäufigkeit von arteriosklerotischen Komplikationen zu finden, sodass in Patienten mit DM Typ 2 Herz-Kreislauf-Erkrankungen mit Todesfolge als häufigste Todesursache bestehen (Mahmood et al., 2014; Turner et al., 1998). In der vorliegenden Studie wurden alle in der Literatur als kardiovaskuläre Erkrankungen bekannten diabetesbezogenen Komplikationen als Endpunkte einbezogen (Bartnik et al., 2004; Bild et al., 2002; Brunner et al., 2006; Cho et al., 2013; Hanefeld et al., 1996; Hu et al., 2001; Lotufo et al., 2001; Plantinga et al., 2010; Santaguida et al., 2005; Selvin et al., 2004; Tsugawa et al., 2012; Xin et al., 2012). Die drei Studien ORIGIN, GLORY und Augenstudie Novartis, die am Studienzentrum durchgeführt wurden, werden als Grundlage für die Analyse verwendet. Diese Studien besitzen unterschiedliche Einschluss-

und Ausschlusskriterien, sodass sich die betrachtete Studienpopulation in ihren klinisch-labordiagnostischen und insbesondere ihrem Blutzuckerstatus zwischen den eingeschlossenen Probanden teils stark unterscheiden. Dies führt zu einer Heterogenität der Studienpopulation, da beispielsweise auch Diabetiker und Nicht-Diabetiker in die Gesamtstudienpopulation eingeschlossen wurden. Auch durch die Bildung von Subgruppen innerhalb der Gesamtpopulation konnte diese Inhomogenität nicht vollständig kontrolliert werden.

Die Studienpopulation von multimorbiden Patienten mit gestörtem Blutglukosehaushalt und mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko erlaubte die Durchführung der Studie in einer relativ kleinen Studienkohorte von 315 Probanden mit einer Ereignisrate von 78 kardiovaskulären Ereignissen. Dies ermöglicht eine möglichst hohe Fallzahl bei einer relativ kleinen Patientenanzahl. Diese Ergebnisse können jedoch nicht auf eine demographisch in Deutschland entsprechend vorkommende Population übertragen werden, da die Analysen in einer multimorbiden Hochrisikogruppe für kardiovaskuläre Erkrankungen stattfanden. In der explorativen Analyse wurden außerdem nicht die Assoziation von interstitiellen Glukoseschwankungen auf Einzelerkrankungen untersucht, dementsprechend können nur Rückschlüsse auf einen generellen kardiovaskulären Einfluss der Glukosevariabilität gezogen werden. Die drei Endpunktgruppen sind nach der Schwere des kardiovaskulären Ereignisses geordnet und erlauben eine nähere Betrachtung insbesondere harter kardiovaskulärer Ereignisse (Ceriello et al., 2009; Drzewoski et al., 2009; Ihnat et al., 2007). Ein wichtiger Ansatz um kardiovaskuläre Ereignisse zu verringern, besteht in der Reduktion etablierter Risikofaktoren wie Bluthochdruck, Dyslipidämie, Rauchen und DM (Stamler et al., 1999; Wilson et al., 1998). Jedoch treten auch kardiovaskuläre Ereignisse bei Personen ohne diese etablierten Risikofaktoren auf (Stamler et al., 1999; Wilson et al., 1998; Yusuf et al., 2001). So werden immer wieder weitere Risikofaktoren als auch unabhängige Faktoren wie CRP, Lipoprotein (a), Fibrinogen, Homocystein als Risikofaktoren diskutiert (Danesh et al., 2000; Hackam et al., 2003; Libby et al., 2002; Ridker et al., 2002). Bei der Quantifizierung und Darstellung der Glukosevariabilität erscheinen die SD der Blutglukosevariabilität und der MAGE der Blutglukosevariabilität in der Literatur als zwei herausragend wichtige Parameter (Egi et al., 2006; Hermanides et al., 2010; Krinsley, 2009; Krinsley, 2008; Waeschle et al., 2008). In meinen Analysen wurden aufgrund der Praktikabilität im klinischen Alltag und der leichten Berechnung die SD der interstitiellen Glukosevariabilität als Darstellungsparameter der Blutglukosevariabilität bevorzugt (Chen et al., 2013). Es zeigt sich hier ein gehäuftes Auftreten von kardiovaskulären Endpunkten bei Probanden mit einer erhöhten interstitiellen Glukosevariabilität. Dies konnte auch in weiteren Studien beobachtet werden (Buscemi et al., 2010; Ceriello et al., 2008; Esposito et al., 2004). Es wird ersichtlich, dass sich auch ein genauer Blick in die einzelnen Komponenten der glykämischen Kontrolle lohnen kann. Insbesondere DM Typ 2

gekennzeichnet durch seine Multidimensionalität kann heutzutage in seinen Einzelaspekten wie Dauer und "Peaks" im hyper- und hypoglykämischen Bereich, Blutglukosefluktuation innerhalb eines Tages und zwischen verschiedenen Tagen sowie Erkrankungsdauer betrachtet werden (Klonoff, 2005). All diese Faktoren sollten berücksichtigt werden und können Verwendung finden in der Erstellung eines individuellen Blutglukoseprofils. Die heterogene Zusammensetzung der Studienpopulation mag die Aussagekraft der Ergebnisse limitieren, jedoch kann es einen Ansatz liefern die interstitielle Glukosevariabilität als weiteren prognostischen Marker für Hochrisikopatienten in Betracht zu ziehen. Dieser könnte notwendige Therapien optimieren und diabetische Komplikationen verhindern. Nicht nur die Heterogenität der Studienpopulation, sondern auch die uneinheitliche Studienlage erschwert die Interpretation, insbesondere im Hinblick auf die Glukosevariabilität als Risikofaktor. In vielen in der Literatur zu findenden Studien bezüglich Blutglukoseschwankungen wurden vornehmlich nicht standardisierte Grenzbereiche der SD der Blutglukosevariabilität in Bezug zur Mortalität gestellt (Ali et al., 2008; Egi et al., 2006; Hermanides et al., 2010; Krinsley et al., 2013; Krinsley, 2009; Krinsley, 2008). Hier wird zum einen versucht die Ausprägung der interstitiellen Glukosevariabilität auf definierte kardiovaskuläre Endpunktgruppen zu beleuchten sowie zum anderen die Schaffung eines Grenzwertbereiches für die SD der interstitiellen Glukosevariabilität. Dieser soll zukünftigen Studien als Orientierung dienen, ab welchem Wert die interstitielle Glukosevariabilität zu einer erhöhten Risikoausprägung führt. Die Einbettung und Interpretation meiner Ergebnisse in den Gesamtzusammenhang der jetzigen Studienlage ist weiterhin erschwert, da sich die einzelnen Studien in Studien- und Messmethoden teils stark unterscheiden (Ali et al., 2008; Egi et al., 2006; Hermanides et al., 2010; Krinsley et al., 2013; Krinsley, 2009; Krinsley, 2008). Auch ließ sich die SD der interstitiellen Glukosevariabilität nicht gänzlich von etablierten Risikofaktoren wie HbA1c trennen. Dennoch zeigen diese Studie und die erwähnten Publikationen eine Tendenz, dass die erhöhte Blutglukosevariabilität einen negativen Effekt auf die Mortalität und Morbidität der Probanden haben könnte (Ceriello, 2005; Esposito et al., 2002; Monnier et al., 2006). Außer Frage steht jedoch der Zusatznutzen des CGMS in der Darstellung von Hypoglykämien und kurzzeitigen extremen Hyperglykämien (Floyd et al., 2012; Golden et al., 2012).

4.3 Explorative Statistik

4.4.1 Analysen in der Gesamtpopulation

In der explorativen Analyse wurde nicht die Assoziation von interstitieller Glukosevariabilität auf Einzelerkrankungen untersucht, sondern in Bezug auf kardiovaskuläre Endpunktgruppen, die ihrer Schwere entsprechend gebildet wurden. Dementsprechend können nur Rückschlüsse auf einen generellen kardiovaskulären Einfluss von Glukosevariabilität gezogen werden und ab welchem Wert ein mögliches erhöhtes kardiovaskuläres Risiko besteht. Es konnte innerhalb der Gesamtkohorte eine Assoziation der SD der interstitiellen Glukosevariabilität gezeigt werden, die zu einer erhöhten Ausprägung von kardiovaskulären Erkrankungen führt (Buscemi et al., 2010; Muggeo et al., 1995; Okada et al., 2015; Zhang et al., 2014). Die Messungen erfolgten mehrtägig, um im Hinblick auf relative Blutglukoseschwankungen zwischen den Einzeltagen zu kontrollieren (Klonoff, 2005). Es kann vor allem ein gehäuftes Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen in den Subgruppen mit hoher interstitieller Glukosevariabilität beobachtet werden. Dies wurde auch in diversen anderen Studien demonstriert (Buscemi et al., 2010; Ceriello et al., 2008; Esposito et al., 2004). In der univariaten Cox-Regression der glykämischen Parameter, die mit dem CGMS erhoben wurden, zeigten vor allem der mittlere interstitielle Glukosespiegel und die SD der interstitiellen Glukoseschwankungen eine signifikante Assoziation auf die Ausprägung von kardiovaskulären Endpunkten (Hanefeld et al., 2014a; Hanefeld et al., 2010; Mazze et al., 2008).

Eine multivariate Cox-Regressionsanalyse dieser beiden Parameter ergab weiterhin eine signifikante Assoziation des SD der interstitiellen Glukoseschwankungen ($p < 0.05$), während der mittlere interstitielle Glukosespiegel ($p > 0.05$) seine signifikante Ausprägung auf kardiovaskuläre Ereignisse verliert. Somit weist die SD der interstitiellen Glukoseschwankungen die höchste Relevanz der glykämischen Parameter auf, die mit dem CGMS erhoben wurden. Die Bildung von Quartilen, ihrer SD der interstitiellen Glukosevariabilität entsprechend, erfolgte zunächst orientierend an bestehenden Studien (Hermanides et al., 2010; Krinsley, 2008; Sechterberger et al., 2013). Innerhalb dieser Quartile zeigten sich diejenigen Probanden mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko, die eine hohe SD der interstitiellen Glukosevariabilität aufwiesen (Abbildung 14 und 19). Insbesondere in den oberen Quartilen ab einem Wert von ≥ 1.6 mmol/L der SD der interstitiellen Glukoseschwankungen konnten sehr hohe Auftretenshäufigkeiten von kardiovaskulären Endpunkten beobachtet werden. Zwar wurde in der Kaplan-Meier Statistik aus Abbildung 19 sowie im univariaten Cox-Regressionsmodell aus Tabelle 19 ein starker Zusammenhang zwischen der Glukosevariabilität und kardiovaskulären Erkrankungen gefunden, jedoch ist hier die Heterogenität zwischen den gebildeten Quartilen ein

limitierender Faktor (Tabelle 18), um klare Aussagen über die SD der interstitiellen Glukose als prognostischer Marker zu treffen. Da auch die einzelnen Glukoseparameter in starker Korrelation zueinander stehen, ist es sehr schwierig, isolierte Aussagen darüber treffen zu können, welche Blutglukoseparameter die stärkste Auswirkung auf die Ausbildung von kardiovaskulären Erkrankungen haben (Hanefeld et al., 2014b; Hanefeld et al., 2010; Mazze et al., 2008). Des Weiteren unterscheiden sich sämtliche Gruppen, gebildet durch die SD der interstitiellen Glukoseschwankungen, auch in wichtigen anamnestischen und klinisch-labordiagnostischen Parametern, die an der Ausprägung von kardiovaskulären Erkrankungen beteiligt sind (Mahmood et al., 2014).

Während in der univariaten Regressionsanalyse die SD der interstitiellen Glukosevariabilität ($p < 0.01$) noch einen signifikanten Einfluss hat, verschwindet dieser in der multivariaten Analyse mit der Variable HbA1c ($p > 0.05$). Da die interstitielle Glukosevariabilität teilweise Ausdruck findet im HbA1c-Wert, legt sich ihre Interaktion in Abbildung 20 auch in einem hohen positiven Korrelationskoeffizienten dar, deshalb ist es vollends nicht möglich die Parameter HbA1c und interstitielle Glukosevariabilität getrennt zu betrachten. Innerhalb der multivariaten Cox- Regressionsanalyse der glykämischen Parameter SD der interstitiellen Glukosevariabilität und HbA1c zeigt sich in der gesamten Studienkohorte der Blutglukoseparameter HbA1c als derjenige Parameter mit der stärksten Assoziation auf die Ausprägung von diabetischen Ereignissen (Gorus et al., 2006; Sacks et al., 2002). Es erweist sich jedoch, dass sowohl die SD des interstitiellen Glukosespiegels bei einem Cut-Off von 1.6 mmol/L mit einem AUC von etwa 0.59 (Sensitivität 48%; Spezifität 66%) als auch der HbA1c bei einem Cut-off von 6.8% mit einem AUC von etwa 0.58 in der ROC-Analyse (Sensitivität 37%; Spezifität 81%) nur schwache prädiktive Aussagekraft liefert, welches sich auch in der aktuellen Studienlage bezüglich des HbA1c-Wertes widerspiegelt (Duckworth et al., 2009; Patel et al., 2008; Turner et al., 1998). Vereinzelt geben zwar die Parameter nur eine mäßige Vorausschau, jedoch kann mit der zusätzlichen Betrachtung der SD des interstitiellen Glukosespiegels womöglich eine bessere Risikoabschätzung ermöglicht werden. Es zeigt sich weiterhin in der multivariaten Cox-Regressionsanalyse der Pulsdruck ($p < 0.05$) als einer der stärksten Faktoren assoziiert mit kardiovaskulären Erkrankungen innerhalb der Gesamtpopulation. Dies deckt sich auch mit der aktuellen Studienlage (Mahmood et al., 2014). Als Schlusswort kann gesagt werden, dass ein Zusammenhang zwischen einer Assoziation von diabetesbezogenen Endpunkten und einer Glukosevariabilität hergestellt werden konnte. Die Assoziation vom SD der interstitiellen Glukosevariabilität kann innerhalb der Gesamtkohorte jedoch nicht isoliert betrachtet werden. Die komplexe Interaktion der glykämischen Parameter erschwert die separate Betrachtung einzelner Faktoren. Zwar haben Studien den Versuch unternommen, einen Referenzwertbereich der Blutglukoseschwankungen in einer gesunden Population zu ermitteln, jedoch wurde noch kein definierter Grenzbereich genannt, ab dem ein erhöhtes

kardiovaskuläres Risiko besteht (Wang et al., 2012; Zhou et al., 2009). Weitere Studien wiesen einen signifikanten Unterschied der SD der interstitiellen Glukosevariabilität zwischen normoglykämischen und prädiabetischen Probanden auf (Hanefeld et al., 2014c). Hier wurde der Versuch unternommen, einen gemeinsamen Cut-Off von ≥ 1.6 mmol/L der SD der interstitiellen Glukosefluktuation zu etablieren, um einen Orientierungspunkt aufzuzeigen und so eine bessere Vergleichbarkeit für zukünftige Studien zu gewährleisten (Dungan et al., 2006; Kim et al., 2013; Kishimoto et al., 1995; McDonnell et al., 2005; Moberg et al., 1993; Schlichtkrull et al., 1965). In Zukunft sollten anhand von weiteren glykämischen Parametern individuelle Therapieziele sowie eine individuelle Überwachung dem Blutzuckerprofil entsprechend ausgewählt werden. Insbesondere vulnerable Gruppen wie ältere, multimorbide Menschen könnten von so einem System profitieren.

4.4.2 Analysen in der Subgruppe der Diabetiker

HbA1c findet breite Verwendung als Langzeitmarker der durchschnittlichen Blutglukosebelastung über mehrere Wochen (Cryer, 2014). HbA1c kann jedoch weder die glykämische Variabilität noch extreme glykämische hyper- und hypoglykämische Phasen erfassen und spiegelt somit die Multidimensionalität von Diabetes nicht wider (Bonora et al., 2001; Ceriello et al., 2004; Ceriello, 2003; Klein, 1995; Stratton et al., 2000). Weder HbA1c noch Selbstkontrolle von Blutzucker (SMBG) kann über einen ganzen Tag hinweg integrierte Informationen über Blutglukoseprofile liefern und automatisch asymptotische Hypoglykämien erkennen (Brownlee et al., 2006; Cryer, 2002; McCall et al., 2009; Nathan et al., 2005; Turner et al., 1998). Somit können Hypoglykämien nicht erfasst werden, die als starker Faktor für Morbidität und Mortalität ausgemacht wurden (Al-Khatib et al., 2003; Gill et al., 2008; Landstedt-Hallin et al., 1999; Marques et al., 1997; Tanenberg et al., 2010; Tattersall et al., 1991). Insbesondere Diabeteskontrolle zielt auf die frühzeitige Reduzierung des HbA1c-Wertes und Hypoglykämien. Zwar führt ein HbA1c-Wert von 7% oder weniger zu weniger mikro- und makrovaskulären Komplikationen, jedoch steigt die Gefahr von Hypoglykämien, je tiefer der HbA1c-Zielwert anvisiert wird (Lachin et al., 2008; Nathan et al., 1993; Santiago, 1993; Turner et al., 1998). Gerade frühzeitige Interventionen zeigen im Langzeitverlauf geringere Raten an kardiovaskulären Komplikationen und weniger Hypoglykämien als Therapien, die zu einem späteren Zeitpunkt durchgeführt wurden (Alvarsson et al., 2010; Aschner et al., 2012; Hanefeld et al., 2014a; Hanefeld et al., 2014b; Hanefeld et al., 2012; Monnier et al., 2013; Pistrosch et al., 2013; Turnbull et al., 2009). Jedoch konnte in prospektiven Studien in Typ 2 Diabetikern auch beobachtet werden, dass es bei intensiver Therapie zur Reduzierung des Glukosespiegels im Vergleich zur

Standardtherapie 2 bis 3 mal mehr schwere hypoglykämische Ereignisse auftraten (Duckworth et al., 2009; Gerstein et al., 2011; Holman et al., 2008; Patel et al., 2008). Ein optimierter Einstellungsprozess ist deshalb nur mit einer allumfassenden Glykämiekontrolle möglich, wenn der durchschnittliche Blutzuckerspiegel verringert und gleichzeitig auch für die Glukosevariabilität kontrolliert wird (McCall et al., 2009). Weitere Studien bestätigten, dass die regelmäßige Verwendung eines CGM-Systems in einer signifikanten Verbesserung der glykämischen Kontrolle resultieren kann (Floyd et al., 2012; Golden et al., 2012).

Zusätzlich können insbesondere episodisch starke Hypoglykämien und frühe glykämische Störungen durch das CGMS erfasst werden (Bialasiewicz et al., 2009; Cemeroglu et al., 2010; Franzese et al., 2008; Kilpatrick et al., 2006; Ryan et al., 2009). Hier konnten jedoch weder in der multivariaten ($p > 0.05$) noch in der univariaten Cox-Regression ($p > 0.05$) Hypoglykämien explizit als signifikanter Risikofaktor ausgemacht werden. Selbst in den gebildeten Subgruppen der Diabetiker konnte keine Assoziation festgestellt werden, obwohl besonders Diabetiker von Hypoglykämien betroffen sind (Cryer, 2002). Auch die explizite Betrachtung des Zeitraumes zwischen 22.00 bis 6.00 Uhr, die als besonders gefährlich für hypoglykämische Verläufe gelten, ergab keine Assoziation von Hypoglykämien auf einen negativen kardiovaskulären Effekt (Gill et al., 2008; Tanenberg et al., 2010). Dies könnte begründet sein in den eher moderaten hypoglykämischen Verläufen innerhalb der Subgruppe der Diabetiker. In der Literatur werden nicht-schwere Hypoglykämien ebenfalls als nicht assoziiert mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko beschrieben (Bonds et al., 2010; Mellbin et al., 2013; Zoungas et al., 2010). Generell zeigte sich in vergangenen Studien jedoch ein starker Einfluss von Hypoglykämien auf den Krankheitsverlauf. Es konnte demonstriert werden, dass in Patienten mit mindestens einem schweren hypoglykämischen Ereignis die HR für kardiovaskuläre Komplikationen stark ansteigt (Bonds et al., 2010; Mellbin et al., 2013; Zoungas et al., 2010). Metaanalysen in Typ 2 Diabetikern mit hypoglykämischen Schüben zeigen sogar ein doppelt so hohe HR für schwere kardiovaskuläre Ereignisse wie kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall sowie chirurgische Intervention für vaskuläre Erkrankungen (Goto et al., 2013). Eine Reihe von Studien demonstrieren weiterhin die Auswirkungen von Hypoglykämien sowohl auf kardiale Ischämien als auch auf die Ausprägung einer verlängerten QT-Zeit (Al-Khatib et al., 2003; Fisher et al., 1990; Gill et al., 2008; Hilsted et al., 1984; Landstedt-Hallin et al., 1999; Marques et al., 1997; Tanenberg et al., 2010; Tattersall et al., 1991). Auch wurde eine prothrombotische Wirkung beschrieben (Frier, 2014; Hutton et al., 1979; Wright et al., 2010). Die direkte Beziehung zwischen Hypoglykämie und kardiovaskulären Endpunkten bleibt dennoch weiterhin schwierig zu determinieren (Hanefeld et al., 2013; Pistrosch et al., 2015). Hauptsächlich werden für mikro- und makrovaskuläre Komplikationen in Diabetikern vornehmlich dauerhaft erhöhte Blutzuckerwerte verantwortlich gemacht (Mahmood et al., 2014; Stratton et al., 2000). In einer univariaten Cox-Regressionsanalyse innerhalb der der

gesamten Studienkohorte zeigen sich hier die SD der interstitiellen Glukosevariabilität als auch HbA1c assoziiert mit einer erhöhten Ausprägung von kardiovaskulären Erkrankungen (Ceriello et al., 2008; Monnier et al., 2008; Wentholt et al., 2008). Der HbA1c weist jedoch nur einen schlechten prädiktiven Wert zur Voraussage von kardiovaskulären Ereignissen auf (AUC=0.59). Die Diabetesdauer zeigt sich in der Subgruppe der Diabetiker trotz Therapie als einer der stärksten Prädiktoren für die Ausprägung von kardiovaskulären Ereignissen. In einer multivariaten Regression, in die SD des interstitiellen Glukosespiegels und HbA1c eingeschlossen wurden, legt die Diabetesdauer als einziger Parameter einen signifikanten Einfluss auf kardiovaskuläre Komplikationen dar. SD des interstitiellen Glukosespiegels und HbA1c verloren ihren signifikanten Einfluss aus der univariaten Cox-Regressionsanalyse. SD des interstitiellen Glukosespiegels kann somit nicht eindeutig als Einflussfaktor auf die Ausprägung von diabetischen Komplikationen ausgemacht werden, da sich die Diabetesdauer als starker Confounder herausstellt und die Glukoseparameter untereinander eine starke Korrelation aufweisen (Ceriello et al., 2009; Esper et al., 2006; Ihnat et al., 2007). Die Diabetesdauer demonstriert eine Sensitivität von 61% und einer Spezifität von 70% bei einem Cut-Off von 9 Jahren im ROC-Kurvenverlauf. Ebenso erweist sich die AUC der Diabetesdauer von 0.66 als bester Prädiktor innerhalb der Glukoseparameter. Die Diabetesdauer gilt auch in der Literatur als wichtiger Risikofaktor für mikro- als auch makrovaskuläre Schäden (Bongaerts et al., 2013; Mahmood et al., 2014). Es kann zudem beobachtet werden, dass die Diabetesdauer nicht nur unter den Blutglukoseparametern den stärksten prognostischen Wert auf die Ausprägung von kardiovaskulären Erkrankungen hat, sondern sogar einen höheren prädiktiven Wert in den ROC- Analysen aufweist als der Parameter systolischer Blutdruck. Dieser wies in der multivariaten Cox-Regression zwar die stärkste Assoziation auf die Ausprägung von diabetischen Endpunkten auf, zeigte bei einem Cut-off von 152 mmHg mit einem AUC von 0.62 und einer Sensitivität und Spezifität von 43% und 72% nur moderate prospektive Vorrausagekraft. Weiterhin konnte in der multivariaten Cox-Regression herausgearbeitet werden, dass eine diagnostizierte Fettstoffwechselstörung (p-value: 0.055) stark mit kardiovaskulären Endpunkten assoziiert ist. Diese Ergebnisse finden Einklang mit dem aktuell bestehenden Forschungsstatus zu kardiovaskulären Risikofaktoren (Mahmood et al., 2014). Es demonstriert sich in dieser Studie die Diabetesdauer als einer der wichtigsten Parameter für die Ausprägung von kardiovaskulären Erkrankungen, insbesondere als Parameter für harte kardiovaskuläre Endpunkte. Die gefundenen Ergebnisse sind vor allem mit der Theorie des „metabolic memory“ vereinbar. Dieses Phänomen beruht auf kumulativ hervorgerufenen Schäden aufgrund von oxidativen Stresses, der seinen Ursprung in hyperglykämischen Phasen hat (Ceriello et al., 2009; Drzewoski et al., 2009; Esper et al., 2006; Ihnat et al., 2007). Glukosefluktuationen wiesen in Studien spezifischere auslösende Wirkung auf oxidativen Stress auf als chronische anhaltende Hyperglykämien (Stamler et

al., 1999; Wilson et al., 1998). In der frühzeitigen engmaschigen Blutzuckerkontrolle von Hochrisikoindividuen könnte der große Nutzen der SD der interstitiellen Blutglukosevariabilität liegen. Die SD der interstitiellen Glukosevariation könnte dazu dienen, besser abschätzen zu können, wie stark eine antihyperglykämische Therapie durchgeführt werden kann. Individuen mit einem relativ hohen HbA1c-Wert und einem geringen SD der interstitiellen Glukosevariation könnten so von einer intensiveren, frühzeitigen Therapie profitieren, ohne dass von einem erhöhten hypoglykämischen Risiko ausgegangen werden muss. Doch die Überwachung dieser weiteren Parameter beinhaltet den Mehraufwand einer CGMS, um die für eine effektive Messung benötigten Parameter zu erfassen. Das kontinuierliche Glukosemonitoring bietet hier den besten Ansatz, alle glykämischen Einzelfaktoren im klinischen Alltag darzustellen (Klonoff, 2005; Metzger et al., 2002; Monsod et al., 2002). In der direkten Betrachtung des Blutglukoseverlaufs zeigt sich ein weiterer Zugewinn, mit Hilfe derer ein individuelles Blutglukoseprofil erstellt und auch die Behandlung individualisiert werden kann (Klonoff, 2005).

4.4.3 Analysen in der Subgruppe der Nicht-Diabetiker

Um die Heterogenität der Gesamtpopulation zu reduzieren und um den Einfluss von Blutglukosevariabilität isoliert betrachten zu können, wurden Subgruppen gebildet. Die hier gebildete Subgruppe beinhaltet 115 Probanden, die zum Zeitpunkt des CGMS nicht als Diabetiker diagnostiziert waren (Gillett, 2009). Ein Großteil der veröffentlichten Daten zu CGMS stammt von Patienten mit Diabetes, die eine antidiabetische Behandlung erhielten (Wang et al., 2012). Die Erfahrungen bezüglich mehrtägiger Blutglukoseprofile und Glukosefluktuationen sind für Patienten mit lediglich beeinträchtigter Glukose-Regulierung begrenzt. In den vorhandenen Studien zeigte sich eine glykämische Variabilität mit aufsteigendem Charakter von Probanden mit normaler Glukosetoleranz über Probanden mit gestörter Glukoseregulation zu Probanden mit Diabetes mellitus Typ 2 (Hanefeld et al., 2014c; Wang et al., 2012; Zhou et al., 2009). Weiterhin konnten in DM Typ 2 Patienten im Vergleich zu Probanden mit gestörter Glukoseregulation höhere Glukosespiegel insbesondere in der Nacht und auch größere Blutglukoseschwankungen zwischen den Tagen beobachtet werden (Wang et al., 2012; Zhou et al., 2009). In weiteren Studien diene ebenfalls das CGM-System als Grundlage mit dem unter anderem die Parameter mittlere Blutglukose und SD der interstitiellen Glukosevariabilität gemessen und Unterschiede zwischen normoglykämischen und prädiabetischen Probanden gefunden wurden (Hanefeld et al., 2014c; Zhou et al., 2009). Auch hier wurden in der Subgruppe der Nicht-Diabetiker im Vergleich zur Subgruppe der Diabetiker im Durchschnitt geringere HbA1c-Werte als auch

eine geringere interstitielle Glukosevariabilität beobachtet. In der Subgruppe der Nicht-Diabetiker konnten in der multivariaten Cox-Regression besonders die Parameter Raucherstatus ($p < 0.05$) und Pulsdruck ($p < 0.05$) als starke Risikofaktoren für die Ausprägung von kardiovaskulären Erkrankungen herausgearbeitet werden. Diese Ergebnisse decken sich mit den gefunden Ergebnissen aus großangelegten Studien wie der Framingham Heart Study (Mahmood et al., 2014; Stamler et al., 1999). Hier untermauert diese Studie zudem den starken negativen Einfluss von Rauchen und Bluthochdruck auf die Ausprägung von kardiovaskulären Komplikationen (Mahmood et al., 2014; Pope et al., 2009). Die glykämischen Parameter HbA1c und SD der interstitiellen Glukosevariabilität aus Tabelle 28 wiesen keine Ausprägung auf das Eintreten von kardiovaskulären Ereignissen auf (Wang et al., 2012; Zhou et al., 2009). Blutglukoseparameter spielten in dieser Subpopulation nur eine untergeordnete Rolle, sodass die Anwendung von Blutglukoseparametern wie Blutglukosevariabilität und HbA1c auf die Prognose von kardiovaskulären Erkrankungen hauptsächlich auf Hochrisikogruppen mit Diabetes angewendet werden sollten (Stamler et al., 1999; Wilson et al., 1998). Zwar gibt es nur wenige Studien, die die Blutglukosevariabilität in Nicht-Diabetikern untersuchen, jedoch zeigen sie in diesem Zusammenhang kongruente Ergebnisse (Wang et al., 2012; Zhou et al., 2009).

4.5 Begrenzungen der Studie

Wie im Vorfeld erwähnt, zeigen sich in der Studienzusammensetzung und Datensammlung auch einige Limitierungen, die teilweise durch die retrospektive Durchführung bedingt sind. Bei einigen Probanden war es nicht möglich, im gesamten Beobachtungszeitraum Veränderungen wichtiger Einflussfaktoren für den Blutglukoseverlauf wie Lebensstiländerungen, Veränderungen in der körperlichen Konstitution oder Veränderungen der Medikation zu kontrollieren. Dies war nicht möglich, da einige Probanden nicht an regelmäßig durchgeführten Kontrolluntersuchungen nach Studienende teilnahmen. Es zeigte sich in vergangenen Studien ein relativ stabiles Bild des Glukoseverlaufs der Probanden, sodass davon ausgegangen wurde, dass bei konstanter Lebensführung und Medikation im gesamten Beobachtungszeitraum die Blutzuckerkurven im Wesentlichen konstant bleiben (Monnier et al., 2006). Die Annahme einer gewissen Konstanz der Lebensumstände und Medikation machte die Studiendurchführung erst möglich, da retrospektiv die Ermittlung dieser Daten nicht möglich war. Weiterhin wird diese Studie durch die Tatsache limitiert, dass die CGM nur einmalig am Anfang der einzelnen Studien gemessen wurde. Diese Messungen erfolgten in einem mehrtägigen Zeitfenster, sodass sie die Variation zwischen den Tagen einbeziehen und deshalb hohen Gütekriterien unterliegen

(Klonoff, 2005). Generell kann jedoch nicht sichergestellt werden, dass der interstitielle Glukoseverlauf im gesamten Beobachtungszeitraum konstant bleibt. Es hätten im Beobachtungszeitraum mehrere CG-Messungen durchgeführt werden müssen, um eine gleichbleibende interstitielle Glukosevariabilität gewährleisten zu können. Auch hier wird die Annahme getroffen, dass die am Anfang der Studien durchgeführten CG-Messungen eine gewisse Stabilität im Beobachtungszeitraum besitzen. Außerdem treten ebenfalls in der Endpunktbestimmung Problematiken auf. Die Daten sind für einen anderen Zweck gesammelt und unterliegen unterschiedlichen Quellen. Teils konnten die Endpunkte aus den Archiven am Studienzentrum oder dem Fundussystem gesammelt werden. Teils erfolgte die Endpunktbestimmung durch die Dokumentation telefonischer Gespräche. Ein Großteil der Endpunkte der Patienten beruht auf eigenanamnestischen Befragungen, die zu einem vermehrten Interviewbias bzw. Informationsbias führen können, da viele Patienten ihre Krankheitsgeschichte nur bedingt kennen. Die befragungsbasierte Endpunktbestimmung kann somit zu falsch-positiven oder falsch-negativen Endpunkten führen. Insbesondere Endpunkte wie Gefäßstenosen, Mikroalbuminurie sind durch eine Selbstauskunft der Patienten schwer ermittelbar. Sicherlich werden durch die Art der Erhebung der Endpunkte auch viele diabetische Komplikationen unterrepräsentiert. Auch konnten einige Endpunkte nicht auf den Tag genau bestimmt werden. Bei Endpunkten, deren Auftreten nicht auf den Tag genau bestimmt werden konnte, wurde auf den vollen Monat auf- oder abgerundet. Bei Jahresangaben von Endpunkten wurde auf Halbjahresabstände auf- oder abgerundet. Hieraus ergeben sich Rundungsfehler, die Auswirkungen auf den Auftretenszeitpunkt des Endpunktes haben. Eine weitere Schwierigkeit in der Vergleichbarkeit zeigt sich bei der Bildung der SD-Gruppen. Es konnte demonstriert werden, dass Gruppen mit einer hohen SD der interstitiellen Glukosevariabilität sowohl in der Gesamtpopulation als auch in den gebildeten Untergruppen, solange genügend Patienten in den einzelnen Gruppen eingebunden waren, erhöhte Auftretenswahrscheinlichkeiten für diabetesbezogene Komplikationen aufwiesen. Jedoch besitzen SD-Quartile keine standardisierten Bereiche, sondern nur Bereiche, die sich auf die beobachtete Studienpopulation beziehen. Dies macht die Vergleichbarkeit mit anderen Studien schwierig, die ihre Studien in Untergruppen nach ihren SD-Bereichen geteilt haben (Ali et al., 2008; Egi et al., 2006; Hermanides et al., 2010; Krinsley et al., 2013; Krinsley, 2009; Krinsley, 2008). Es wurde deshalb ein fester Cut-Off der SD der interstitiellen Glukoseschwankungen von ≥ 1.6 mmol/L geschaffen, der mit einer erhöhten Ausprägung von kardiovaskulären Erkrankungen einhergeht und in Zukunft als Orientierungspunkt für andere Publikationen dienen sollte, welche die Blutglukosevariabilität bzw. die interstitielle Glukoseschwankungen als weiteren Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse betrachten. Es konnte weder in der Gesamtpopulation noch in den Untergruppen für alle Blutglukoseparameter wie HbA1c und Diabetesdauer kontrolliert werden (Ceriello et al., 2009; Esper et al., 2006; Ihnat et al., 2007). Es gelang

nicht, die Gruppen so zu bilden, dass sie sich nur in der SD der interstitiellen Glukosevariabilität unterscheiden. Auch wenn sich die SD-Gruppen in ihren klinisch-labordiagnostischen Parametern nur gering unterscheiden, weisen sie in allen Untergruppen der Kaplan-Meier Statistik signifikante Unterschiede auf (Bongaerts et al., 2013; Mahmood et al., 2014). Es kann nicht eindeutig unterschieden werden, ob sich der beeinflussende Faktor als der erhöhte mittlere Glukosespiegel oder als interstitielle Glukosevariabilität darstellt. Ein weiterer limitierender Faktor ist die Messung der Blutglukosevariabilität mit verschiedenen Parametern, die auch in den letzten Jahren keine Einheitlichkeit finden konnten (Dungan et al., 2006; Kim et al., 2013; Kishimoto et al., 1995; McDonnell et al., 2005; Moberg et al., 1993; Schlichtkrull et al., 1965).

4.6 Empfehlungen für weiterführende Forschungen

Bevor ein Risikofaktor für die Benutzung empfohlen werden kann, müssen eine Reihe kritischer Fragen beantwortet werden. Zunächst sollten nur Risikofaktoren einbezogen werden, die leicht verfügbar sind sowie standardisierte und reproduzierbare Ergebnisse liefern. Durch die Benutzung eines CGMS kann dies im klinischen Alltag realisiert werden. Jedoch bestehen bezüglich der Blutglukosefluktuation innerhalb der Literatur zwischen den einzelnen Studien teils erhebliche Unstimmigkeiten (Brownlee et al., 2006; Kilpatrick et al., 2006; Monnier et al., 2006; Sartore et al., 2013; Su et al., 2013; Wang et al., 2014). Außerdem liegen keine validierten, prospektiven Studienergebnisse bezüglich der Auswirkung von erhöhter Blutglukosevariabilität auf kardiovaskuläre Erkrankungen vor. Zweitens sollte nachgewiesen werden, dass neue Risikofaktoren zur Prognose von kardiovaskulären Events einen zusätzlichen Nutzen zu bestehenden Risikofaktoren haben sollten. Die heterogene Studienlage lässt aufgrund dessen nur schwer Rückschlüsse zu, welchen Einfluss die Glukosevariabilität wirklich hat und wie stark deshalb dieser Parameter in einer Diabetestherapie kontrolliert werden sollte. Insbesondere in dieser Hochrisikogruppe werden jedoch relevante Risiken durch die Blutglukosevariabilität aufgezeigt und ein prognostisch negativer Verlauf ab einem Wert von 1.6 mmol/L SD der interstitiellen Glukosefluktuation kann hier angenommen werden. Weiterhin zeigt sich eine in der gesamten Studienpopulation als auch in den Subkohorten teils starke Assoziierung mit diabetesbezogenen Komplikationen, die jedoch nicht vollständig frei vom Einfluss weiterer Kurz- und Langzeitblutzuckerparameter dargestellt werden können. Insgesamt kann gesagt werden, dass die SD der interstitiellen Glukosevariabilität die Bedingungen für eine kardiovaskuläre Risikoabschätzung noch nicht erfüllt. Generell ist eine Risikoabwägung durch CGMS für Personen mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko jedoch zu empfehlen. Weiterhin sollten einzelne Methoden in Zukunft miteinander

verglichen werden, um Schwächen und Stärken der einzelnen Parameter aufzuzeigen und einen gemeinsamen Standard auszuarbeiten (Ali et al., 2008; Egi et al., 2006; Hermanides et al., 2010; Krinsley et al., 2013; Krinsley, 2009; Krinsley, 2008). Des Weiteren werden in diesem Bereich randomisierte, prospektive Studien zur Schaffung eines Goldstandards benötigt, um eine Vergleichbarkeit der existierenden und kommenden Studien zu gewährleisten. Weitere Forschungsarbeiten zur Glukosevariabilität, ausgedrückt durch die SD des interstitiellen Glukosespiegels, werden innerhalb einer größeren Population mit stärkerer Kontrolle von Kurzzeit- und Langzeitglukoseparametern empfohlen. Abschließend lässt sich sagen, dass durch die aufkommende Digitalisierung und mit ihrer einhergehenden Datenflut sich exaktere, ökonomischere Messungen realisieren lassen und nun die etablierten Risikofaktoren auch auf ihre Einzelaspekte beleuchtet werden können. Hier wurde der Versuch unternommen, einen standardisierten Cut-Off der SD der interstitiellen Glukosefluktuation zu schaffen, um zukünftige Studien vergleichbarer zu machen.

5. Zusammenfassung

Fragestellung: Sind Parameter der Glykämiekontrolle mit zukünftigen Mikroangiopathien, Mortalität und kardiovaskulären Ereignissen assoziiert?

Methoden: Die Studienpopulation basiert auf drei Forschungsprojekten, welche am Studienzentrum für metabolisch-vaskuläre Medizin, GWT TU-Dresden GmbH in Dresden im Zeitraum 2010-2013 durchgeführt wurden. Es handelt sich um eine retrospektive Kohortenstudie mit zusätzlicher prospektiver Endpunkterhebung von insgesamt 315 eingeschlossenen Probanden.

Resultate: Die glukosebezogenen Parameter Standardabweichung (SD) der interstitiellen Glukosevariabilität, HbA1c und Diabetesdauer demonstrieren in einer univariaten Cox-Regression in der Gesamtkohorte eine signifikante Assoziation auf die Ausprägung von kardiovaskulären Endpunkten ($p < 0.05$). In einer multivariaten Cox-Regression mit Einbezug der Glukoseparameter SD der interstitiellen Glukosevariabilität, HbA1c und Diabetesdauer in der Subgruppe der Diabetiker zeigt sich jedoch nur die Diabetesdauer ($p < 0.05$) mit einer signifikanten Assoziation auf die Ausprägung von kardiovaskulären Endpunkten. Die Parameter SD der interstitiellen Glukosevariabilität (p-value: 0.44) und HbA1c (p-value: 0.35) verlieren hier ihre signifikante Assoziation auf die Ausprägung von kardiovaskulären Endpunkten. Dies spiegelt sich auch in den ROC-Analysen wieder, die zur Berechnung eines theoretisch optimalen Cut-Off für die Prognose von kardiovaskulären Erkrankungen genutzt wurde. Diabetesdauer weist einen AUC (Area under the curve) von 0.66 in den ROC-Analysen auf. Bei einem theoretisch optimalen Cut-Off von 9 Jahren kann hier eine Sensitivität von 61% und Spezifität von 70% beobachtet werden. Innerhalb der glukosebezogenen Parameter zeigt sich die Diabetesdauer als stärkster Klassifikator für die Prognose von kardiovaskulären Erkrankungen. HbA1c ($p < 0.05$) legt in einer multivariaten Cox-Regression in der Gesamtpopulation eine stärkere Assoziation auf die Ausprägung von kardiovaskulären Erkrankungen dar als die SD der interstitiellen Glukosefluktuation (p-value: 0.25). Jedoch demonstrieren beide ähnliche Ergebnisse in der ROC-Analyse. HbA1c weist bei einem Cut-Off von $\geq 6.8\%$ eine Sensitivität von 37% und eine Spezifität von 81% auf. Die AUC des Parameters HbA1c beträgt hier in der ROC-Analyse 0.59. Für die interstitielle Glukosevariabilität konnte ein optimales Cut-Off von 1.6 mmol/L errechnet werden und weist hier eine Sensitivität von 48% und eine Spezifität von 66% auf. Die AUC der SD der interstitiellen Glukosevariabilität hat einen Wert von 0.57.

Schlussfolgerung: Die SD der interstitiellen Glukosevariabilität zeigte hier eine mögliche Assoziation auf die Ausprägung von kardiovaskulären Ereignissen. Dieser Einfluss konnte nicht frei von anderen kardiovaskulär relevanten Parametern betrachtet werden. Es kann aber empfohlen werden, dass weitere Studien, vor allem prospektiv, den Zusammenhang der SD der interstitiellen Glukosevariabilität auf die Ausprägung von kardiovaskulären Erkrankungen prüfen.

6. Summary

Issue: Are the parameters of glycaemia control associated with some microangiopathies, mortality and cardiovascular events?

Methods: The study population is based on three research projects carried out at the Study Center for Metabolic-Vascular Medicine, GWT TU-Dresden GmbH in Dresden in the period of 2010-2013. It is a retrospective cohort study with an additional prospective endpoint survey of a total of 315 included subjects.

Results: Glucose-related parameters standard deviation (SD) of interstitial glucose variability, HbA1c and duration of diabetes demonstrate in the univariate Cox-regression significant association with cardiovascular outcomes ($p < 0.05$). However, in a multivariate Cox-regression involving the glucose parameters SD of the interstitial glucose variability, HbA1c and diabetes duration in the subgroup of diabetics, only the duration of diabetes ($p < 0.05$) showed a significant association with the severity of cardiovascular endpoints. The parameters SD of the interstitial glucose variability (p-value: 0.44) and HbA1c (p-value: 0.35) lose their significant association with the severity of cardiovascular endpoints. This is also reflected in the ROC analysis, which were used to calculate a theoretically optimal cut-off for the prognosis of cardiovascular diseases. Diabetes duration has an area under the curve (AUC) of 0.66 in the ROC analysis. With a theoretical optimal cut-off of 9 years, a sensitivity of 61% and a specificity of 70% can be observed. Within the glucose-related parameters, diabetes duration is the strongest classifier for the prognosis of cardiovascular diseases. HbA1c ($p < 0.05$) shows in a multivariate Cox-regression in the total population a stronger association with cardiovascular diseases than SD with interstitial glucose variability (p-value: 0.25). However, both demonstrate similar results in the ROC analysis. HbA1c has a sensitivity of 37% and a specificity of 81% with a cutoff of $\geq 6.8\%$. The AUC of the parameter HbA1c has a value of 0.59 in the ROC analysis. For the interstitial glucose variability an optimal cut-off of 1.6 mmol/L could be calculated and shows a sensitivity of 48% and a specificity of 66%. The AUC of SD of interstitial glucose variability has a value of 0.57.

Conclusion: The SD of interstitial glucose variability showed a possible association with the development of cardiovascular events. This influence could not be considered free of other cardiovascular relevant parameters. However, it can be recommended that further studies, especially prospectively, examine the relationship of the SD of interstitial glucose variability to the development of cardiovascular diseases.

7. Literaturverzeichnis

- Al-Khatib SM, LaPointe NMA, Kramer JM, Califf RM. 2003. What clinicians should know about the QT interval. *JAMA*, 289(16):2120–2127 DOI: 10.1001/jama.289.16.2120.
- Ali NA, O'Brien JM, Dungan K, Phillips G, Marsh CB, Lemeshow S, Connors AF, Preiser J-C. 2008. Glucose variability and mortality in patients with sepsis. *Crit Care Med*, 36(8):2316–2321 DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181810378.
- Alvarsson M, Berntorp K, Fernqvist-Forbes E, Lager I, Steen L, Örn T, Grill V. 2010. Effects of Insulin Versus Sulphonylurea on Beta-Cell Secretion in Recently Diagnosed Type 2 Diabetes Patients: A 6-Year Follow-Up Study. *Rev Diabet Stud*, 7(3):225–232 DOI: 10.1900/RDS.2010.7.225.
- Aschner PJ, Ruiz AJ. 2012. Metabolic memory for vascular disease in diabetes. *Diabetes Technol Ther*, 14 Suppl 1:S68-74 DOI: 10.1089/dia.2012.0012.
- Baghurst PA. 2011. Calculating the mean amplitude of glycemic excursion from continuous glucose monitoring data: an automated algorithm. *Diabetes Technol Ther*, 13(3):296–302 DOI: 10.1089/dia.2010.0090.
- Barbieri M, Rizzo MR, Marfella R, Boccardi V, Esposito A, Pansini A, Paolisso G. 2013. Decreased carotid atherosclerotic process by control of daily acute glucose fluctuations in diabetic patients treated by DPP-IV inhibitors. *Atherosclerosis*, 227(2):349–354 DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.12.018.
- Bartnik M, Rydén L, Ferrari R, Malmberg K, Pyörälä K, Simoons M, Standl E, Soler-Soler J, Ohrvik J, Euro Heart Survey Investigators. 2004. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J*, 25(21):1880–1890 DOI: 10.1016/j.ehj.2004.07.027.
- Baysal N, Cameron F, Buckingham BA, Wilson DM, Chase HP, Maahs DM, Bequette BW, In Home Closed-Loop Study Group (IHCL). 2014. A novel method to detect pressure-induced sensor attenuations (PISA) in an artificial pancreas. *J Diabetes Sci Technol*, 8(6):1091–1096 DOI: 10.1177/1932296814553267.
- Bialasiewicz P, Pawlowski M, Nowak D, Loba J, Czupryniak L. 2009. Decreasing concentration of interstitial glucose in REM sleep in subjects with normal glucose tolerance. *Diabet Med*, 26(4):339–344 DOI: 10.1111/j.1464-5491.2009.02684.x.
- Bierwirth RA, Kron P, Lippmann-Grob P. 2003. Die TEMPO-Studie: Kostenanalyse in der diabetologischen Schwerpunktpraxis und Definition diabetesspezifischer Risiko-profile. *Diabetes und Stoffwechsel*, 12:83-94.
- Bild DE, Bluemke DA, Burke GL, Detrano R, Diez Roux AV, Folsom AR, Greenland P, Jacob DR, Kronmal R, Liu K, Nelson JC, O'Leary D, Saad MF, Shea S, Szklo M, Tracy RP. 2002. Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis: objectives and design. *Am J Epidemiol*, 156(9):871–881.
- Bode B, Gross K, Rikalo N, Schwartz S, Wahl T, Page C, Gross T, Mastrototaro J. 2004. Alarms based on real-time sensor glucose values alert patients to hypo- and hyperglycemia: the guardian continuous monitoring system. *Diabetes Technol Ther*, 6(2):105–113 DOI: 10.1089/152091504773731285.

- Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, Buse JB, Byington RP, Cutler JA, Dudl RJ, Ismail-Beigi F, Kimel AR, Hoogwerf B, Horowitz KR, Savage PJ, Seaquist ER, Simmons DL, Sivitz WI, Speril-Hillen JM, Sweeney ME. 2010. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ*, 340:b4909 DOI: 10.1136/bmj.b4909.
- Bongaerts BWC, Rathmann W, Heier M, Kowall B, Herder C, Stöckl D, Meisinger C, Ziegler D. 2013. Older subjects with diabetes and prediabetes are frequently unaware of having distal sensorimotor polyneuropathy: the KORA F4 study. *Diabetes Care*, 36(5):1141–1146 DOI: 10.2337/dc12-0744.
- Bonora E, Muggeo M. 2001. Postprandial blood glucose as a risk factor for cardiovascular disease in Type II diabetes: the epidemiological evidence. *Diabetologia*, 44(12):2107–2114 DOI: 10.1007/s001250100020.
- Brownlee M, Hirsch IB. 2006. Glycemic variability: a hemoglobin A1c-independent risk factor for diabetic complications. *JAMA*, 295(14):1707–1708 DOI: 10.1001/jama.295.14.1707.
- Brownlee M. 2005. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*, 54(6):1615–1625.
- Brunner EJ, Shipley MJ, Witte DR, Fuller JH, Marmot MG. 2006. Relation between blood glucose and coronary mortality over 33 years in the Whitehall Study. *Diabetes Care*, 29(1):26–31.
- Buckingham B. 2008. Clinical Overview of Continuous Glucose Monitoring. *J Diabetes Sci Technol*, 2(2):300–306.
- Buscemi S, Re A, Batsis JA, Arnone M, Mattina A, Cerasola G, Verga S. 2010. Glycaemic variability using continuous glucose monitoring and endothelial function in the metabolic syndrome and in Type 2 diabetes. *Diabet Med*, 27(8):872–878 DOI: 10.1111/j.1464-5491.2010.03059.x.
- Cemeroglu AP, Stone R, Kleis L, Racine MS, Postellon DC, Wood MA. 2010. Use of a real-time continuous glucose monitoring system in children and young adults on insulin pump therapy: patients' and caregivers' perception of benefit. *Pediatr Diabetes*, 11(3):182–187 DOI: 10.1111/j.1399-5448.2009.00549.x.
- Ceriello A, Ihnat MA, Thorpe JE. 2009. Clinical review 2: The “metabolic memory”: is more than just tight glucose control necessary to prevent diabetic complications? *J Clin Endocrinol Metab*, 94(2):410–415 DOI: 10.1210/jc.2008-1824.
- Ceriello A, Esposito K, Piconi L, Ihnat MA, Thorpe JE, Testa R, Boemi M, Giugliano D. 2008. Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients. *Diabetes*, 57(5):1349–1354 DOI: 10.2337/db08-0063.
- Ceriello A. 2005. Postprandial hyperglycemia and diabetes complications: is it time to treat? *Diabetes*, 54(1):1–7.
- Ceriello A, Hanefeld M, Leiter L, Monnier L, Moses A, Owens D, Tajima N, Tuomilehto J. 2004. Postprandial glucose regulation and diabetic complications. *Arch Intern Med*, 164(19):2090–2095 DOI: 10.1001/archinte.164.19.2090.

- Ceriello A. 2003. New insights on oxidative stress and diabetic complications may lead to a “causal” antioxidant therapy. *Diabetes Care*, 26(5):1589–1596.
- Chen T, Xu F, Su J-B, Wang X-Q, Chen J-F, Wu G, Jin Y, Wang X-H. 2013. Glycemic variability in relation to oral disposition index in the subjects with different stages of glucose tolerance. *Diabetol Metab Syndr*, 5:38 DOI: 10.1186/1758-5996-5-38.
- Chen Z, Shen J, Xu L, Fu X, Li J, Ma Y. 2011. [Accuracy of a continuous glucose monitoring system in detection of blood glucose during oral glucose tolerance test]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 31(7):1256–1258.
- Cho NH, Kim TH, Woo SJ, Park KH, Lim S, Cho YM, Park KS, Jang HC, Choi SH. 2013. Optimal HbA1c cutoff for detecting diabetic retinopathy. *Acta Diabetol*, 50(6):837–842 DOI: 10.1007/s00592-013-0452-3.
- Costa B, Vizcaíno J, Piñol JL, Cabré JJ, Fuentes CM, RecorD Research Group. 2007. Relevance of casual undetected hyperglycemia among high-risk individuals for developing diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*, 78(2):289–292 DOI: 10.1016/j.diabres.2007.03.007.
- Cryer PE. 2014. Glycemic goals in diabetes: trade-off between glycemic control and iatrogenic hypoglycemia. *Diabetes*, 63(7):2188–2195 DOI: 10.2337/db14-0059.
- Cryer PE. 2002. Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of Type I and Type II diabetes. *Diabetologia*, 45(7):937–948 DOI: 10.1007/s00125-002-0822-9.
- Cselenyák K, Ross S, Shakir L, Piconi RC, Ceriello A. 2007. Reactive oxygen species mediate a cellular ‘memory’ of high glucose stress signalling *Diabetologia* 50:1523–1531.
- Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, Gallimore JR, Pepys MB. 2000. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ*, 321(7255):199–204.
- Drzewoski J, Kasznicki J, Trojanowski Z. 2009. The role of “metabolic memory” in the natural history of diabetes mellitus. *Pol Arch Med Wewn*, 119(7–8):493–500.
- Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD, VADT Investigators. 2009. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 360(2):129–139 DOI: 10.1056/NEJMoa0808431.
- Dungan KM, Buse JB, Largay J, Kelly MM, Button EA, Kato S, Wittlin S. 2006. 1,5-anhydroglucitol and postprandial hyperglycemia as measured by continuous glucose monitoring system in moderately controlled patients with diabetes. *Diabetes Care*, 29(6):1214–1219 DOI: 10.2337/dc06-1910.
- Egi M, Bellomo R, Reade MC. 2009. Is reducing variability of blood glucose the real but hidden target of intensive insulin therapy? *Crit Care*, 13(2):302 DOI: 10.1186/cc7755.
- Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart G. 2006. Variability of blood glucose concentration and short-term mortality in critically ill patients. *Anesthesiology*, 105(2):244–252.

- Engler B, Koehler C, Hoffmann C, Landgraf W, Bilz S, Schoner C, Bornstein SR, Hanefeld M. 2011. Relationship between HbA1c on target, risk of silent hypoglycemia and glycemic variability in patients with type 2 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 119(1):59–61 DOI: 10.1055/s-0030-1262874.
- Esper RJ, Nordaby RA, Vilariño JO, Paragano A, Cacharrón JL, Machado RA. 2006. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal. *Cardiovasc Diabetol*, 5:4 DOI: 10.1186/1475-2840-5-4.
- Esposito K, Giugliano D, Nappo F, Marfella R, Campanian Postprandial Hyperglycemia Study Group. 2004. Regression of carotid atherosclerosis by control of postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Circulation*, 110(2):214–219 DOI: 10.1161/01.CIR.0000134501.57864.66.
- Esposito K, Nappo F, Marfella R, Giugliano G, Giugliano F, Ciotola M, Quagliaro L, Ceriello A, Giugliano D. 2002. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation*, 106(16):2067–2072.
- Faulds MH, Dahlman-Wright K. 2012. Metabolic diseases and cancer risk. *Curr Opin Oncol*, 24(1):58–61 DOI: 10.1097/CCO.0b013e32834e0582.
- Fisher BM, Gillen G, Hepburn DA, Dargie HJ, Frier BM. 1990. Cardiac responses to acute insulin-induced hypoglycemia in humans. *Am J Physiol*, 258(6 Pt 2):H1775–1779 DOI: 10.1152/ajpheart.1990.258.6.H1775.
- Floyd B, Chandra P, Hall S, Phillips C, Alema-Mensah E, Strayhorn G, Ofili EO, Umpierrez GE. 2012. Comparative analysis of the efficacy of continuous glucose monitoring and self-monitoring of blood glucose in type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Sci Technol*, 6(5):1094–1102 DOI: 10.1177/193229681200600513.
- Franzese A, Valerio G, Buono P, Spagnuolo MI, Sepe A, Mozzillo E, De Simone I, Raia V. 2008. Continuous glucose monitoring system in the screening of early glucose derangements in children and adolescents with cystic fibrosis. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 21(2):109–116.
- Frier BM. 2014. Hypoglycaemia in diabetes mellitus: epidemiology and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol*, 10(12):711–722 DOI: 10.1038/nrendo.2014.170.
- Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, Ismail-Beigi F, Buse JB, Goff JD, Probstfield JL, Cushman WC, Ginsberg HN, Bigger JT, Grimm JR, Byington RP, Rosenberg YD, Friedewald WT. 2011. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med*, 364(9):818–828 DOI: 10.1056/NEJMoa1006524.
- Gill GV, Woodward A, Casson IF, Weston PJ. 2008. Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes—the ‘dead in bed’ syndrome revisited. *Diabetologia*, 52(1):42 DOI: 10.1007/s00125-008-1177-7.
- Gillett MJ. 2009. International Expert Committee report on the role of the HbA1c assay in the diagnosis of diabetes: *Diabetes Care*, 32(7):1327–1334. DOI: 10.2337/dc09-9033.
- Gold AE, Deary IJ, Frier BM. 1993. Recurrent Severe Hypoglycaemia and Cognitive Function in Type 1 Diabetes. *Diabetic Medicine*, 10(6):503–508 DOI: 10.1111/j.1464-5491.1993.tb00110.x.

- Golden SH, Sapir T. 2012. Methods for Insulin Delivery and Glucose Monitoring in Diabetes: Summary of a Comparative Effectiveness Review. *JMCP*, 18(6 Supp A):1–17 DOI: 10.18553/jmcp.2012.18.s6-A.1.
- Gorus F, Mathieu C, Gerlo E. 2006. How should HbA1c measurements be reported? *Diabetologia*, 49(1):7–10 DOI: 10.1007/s00125-005-0073-7.
- Goto A, Arah OA, Goto M, Terauchi Y, Noda M. 2013. Severe hypoglycaemia and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis with bias analysis. *BMJ*, 347:f4533 DOI: 10.1136/bmj.f4533.
- Gross TM, Bode BW, Einhorn D, Kayne DM, Reed JH, White NH, Mastrototaro JJ. 2000. Performance Evaluation of the MiniMed® Continuous Glucose Monitoring System During Patient Home Use. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 2(1):49–56 DOI: 10.1089/152091500316737.
- Hackam DG, Anand SS. 2003. Emerging risk factors for atherosclerotic vascular disease: a critical review of the evidence. *JAMA*, 290(7):932–940 DOI: 10.1001/jama.290.7.932.
- Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, Mitchell BD, Patterson JK. 1990. Cardiovascular Risk Factors in Confirmed Prediabetic Individuals: Does the Clock for Coronary Heart Disease Start Ticking Before the Onset of Clinical Diabetes? *JAMA*, 263(21):2893–2898 DOI: 10.1001/jama.1990.03440210043030.
- Hanefeld M, Engelmann K, Appelt D, Sandner D, Weigmann I, Ganz X, Pistrosch F, Köhler C, Gasparic A, Birkenfeld AL. 2017. Intra-individual variability and circadian rhythm of vascular endothelial growth factors in subjects with normal glucose tolerance and type 2 diabetes. *PLOS ONE*, 12(10):e0184234 DOI: 10.1371/journal.pone.0184234.
- Hanefeld M, Fleischmann H, Schiffhorst G, Bramlage P. 2014a. Predictors of response to early basal insulin treatment in patients with type 2 diabetes—the EARLY experience. *Diabetes Technol Ther*, 16(4):241–246 DOI: 10.1089/dia.2013.0246.
- Hanefeld M. 2014b. Use of insulin in type 2 diabetes: what we learned from recent clinical trials on the benefits of early insulin initiation. *Diabetes Metab*, 40(6):391–399 DOI: 10.1016/j.diabet.2014.08.006.
- Hanefeld M, Sulk S, Helbig M, Thomas A, Köhler C. 2014c. Differences in Glycemic Variability between Normoglycemic and Prediabetic Subjects. *Diabetes Technol Ther* 8(2) 286–290 DOI: 10.1177/1932296814522739.
- Hanefeld M, Fleischmann H, Schiffhorst G, Bramlage P. 2013. Predictors of Response to Early Basal Insulin Treatment in Patients with Type 2 Diabetes—The EARLY Experience. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 16(4):241–246 DOI: 10.1089/dia.2013.0246.
- Hanefeld M, Koehler C, Hoffmann C, Wilhelm K, Kamke W, Gerstein H. 2010. Effect of targeting normal fasting glucose levels with basal insulin glargine on glycaemic variability and risk of hypoglycaemia: a randomized, controlled study in patients with early Type 2 diabetes. *Diabet Med*, 27(2):175–180 DOI: 10.1111/j.1464-5491.2009.02915.x.
- Hanefeld M, Fischer S, Julius U, Schulze J, Schwanebeck U, Schmechel H, Ziegelasch HJ, Lindner J, The DIS Group. 1996. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. *Diabetologia*, 39(12):1577–1583 DOI: 10.1007/s001250050617.

- Hermanides J, Vriesendorp TM, Bosman RJ, Zandstra DF, Hoekstra JB, DeVries JH. 2010. Glucose variability is associated with intensive care unit mortality*. *Critical Care Medicine*, 38(3):838 DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181cc4be9.
- Hill NR, Oliver NS, Choudhary P, Levy JC, Hindmarsh P, Matthews DR. 2011. Normal reference range for mean tissue glucose and glycemic variability derived from continuous glucose monitoring for subjects without diabetes in different ethnic groups. *Diabetes Technol Ther*, 13(9):921–928 DOI: 10.1089/dia.2010.0247.
- Hilsted J, Bonde-Petersen F, Nørgaard M-B, Greniman M, Christensen NJ, Parving H-H, Suzuki M. 1984. Haemodynamic changes in insulin-induced hypoglycaemia in normal man. *Diabetologia*, 26(5):328–332 DOI: 10.1007/BF00266031.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 2008. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, 359(15):1577–1589 DOI: 10.1056/NEJMoa0806470.
- Høj-Hansen T, Pedersen-Bjergaard U, Thorsteinsson B. 2005. Reproducibility and reliability of hypoglycaemic episodes recorded with Continuous Glucose Monitoring System (CGMS) in daily life. *Diabetic Medicine*, 22(7):858–862 DOI: 10.1111/j.1464-5491.2005.01552.x.
- Hu FB, Stampfer MJ, Haffner SM, Solomon CG, Willett WC, Manson JE. 2002. Elevated risk of cardiovascular disease prior to clinical diagnosis of type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 25(7):1129–1134.
- Hu FB, Stampfer MJ, Solomon CG, Liu S, Willett WC, Speizer FE, Nathan DM, Manson JE. 2001. The Impact of Diabetes Mellitus on Mortality From All Causes and Coronary Heart Disease in Women: 20 Years of Follow-up. *Arch Intern Med*, 161(14):1717–1723 DOI: 10.1001/archinte.161.14.1717.
- Huang ES, Laiteerapong N, Liu JY, John PM, Moffet HH, Karter AJ. 2014. Rates of Complications and Mortality in Older Patients With Diabetes Mellitus: The Diabetes and Aging Study. *JAMA Intern Med*, 174(2):251–258 DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.12956.
- Hutton RA, Mikhailidis D, Dormandy KM, Ginsburg J. 1979. Platelet aggregation studies during transient hypoglycaemia: a potential method for evaluating platelet function. *J Clin Pathol*, 32(5):434–438.
- Ihnat MA, Thorpe JE, Kamat CD, Szabó C, Green DE, Warnke LA, Lacza Z, Cselenyák A, Ross K, Shakir S, Piconi L, Kaltreider RC, Ceriello A. 2007. Reactive oxygen species mediate a cellular 'memory' of high glucose stress signalling. *Diabetologia*, 50(7):1523–1531 DOI: 10.1007/s00125-007-0684-2.
- Jung HS. 2015. Clinical Implications of Glucose Variability: Chronic Complications of Diabetes. *Endocrinology and Metabolism*, 30(2):167–174 DOI: 10.3803/EnM.2015.30.2.167.
- Kang Y, Edwards LG, Thornalley PJ. 1996. Effect of methylglyoxal on human leukaemia 60 cell growth: modification of DNA G1 growth arrest and induction of apoptosis. *Leuk Res*, 20(5):397–405.
- Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. 2006. The Effect of Glucose Variability on the Risk of Microvascular Complications in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*, 29(7):1486–1490 DOI: 10.2337/dc06-0293.

- Kim MJ, Jung HS, Hwang-Bo Y, Cho SW, Jang HC, Kim SY, Park KS. 2013. Evaluation of 1,5-anhydroglucitol as a marker for glycemic variability in patients with type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol*, 50(4):505–510 DOI: 10.1007/s00592-011-0302-0.
- Kishimoto M, Yamasaki Y, Kubota M, Arai K, Morishima T, Kawamori R, Kamada T. 1995. 1,5-Anhydro-D-glucitol evaluates daily glycemic excursions in well-controlled NIDDM. *Diabetes Care*, 18(8):1156–1159.
- Klein R. 1995. Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care*, 18(2):258–268.
- Klonoff DC. 2005. Continuous glucose monitoring: roadmap for 21st century diabetes therapy. *Diabetes Care*, 28(5):1231–1239.
- Krinsley JS, Egi M, Kiss A, Devendra AN, Schuetz P, Maurer PM, Schultz MJ, van Hooijdonk RT, Kiyoshi M, Mackenzie IM, Annane D, Stow P, Nasraway SA, Holewinski S, Holzinger U, Preiser J-C, Vincent J-L, Bellomo R. 2013. Diabetic status and the relation of the three domains of glycemic control to mortality in critically ill patients: an international multicenter cohort study. *Critical Care*, 17(2):R37 DOI: 10.1186/cc12547.
- Krinsley JS. 2009. Glycemic Variability and Mortality in Critically 111 Patients: The Impact of Diabetes. *J Diabetes Sci Technol*, 3(6):1292–1301 DOI: 10.1177/193229680900300609.
- Krinsley JS. 2008. Glycemic variability: a strong independent predictor of mortality in critically ill patients. *Crit Care Med*, 36(11):3008–3013 DOI: 10.1097/CCM.0b013e31818b38d2.
- Kumar R, Nandhini LP, Kamalanathan S, Sahoo J, Vivekanadan M. 2016. Evidence for current diagnostic criteria of diabetes mellitus. *World J Diabetes*, 7(17):396–405 DOI: 10.4239/wjd.v7.i17.396.
- Laakso M. 1999. Hyperglycemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes*, 48(5):937–942 DOI: 10.2337/diabetes.48.5.937.
- Lachin JM, Genuth S, Nathan DM, Zinman B, Rutledge BN. 2008. The Effect of Glycemic Exposure on the Risk of Microvascular Complications in the Diabetes Control and Complications Trial -- Revisited. *Diabetes* DOI: 10.2337/db07-1618.
- Landstedt-Hallin L, Englund A, Adamson U, Lins PE. 1999. Increased QT dispersion during hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Intern Med*, 246(3):299–307.
- Libby P, Ridker PM, Maseri A. 2002. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*, 105(9):1135–1143.
- Lincoln NB, Faleiro RM, Kelly C, Kirk BA, Jeffcoate WJ. 1996. Effect of Long-Term Glycemic Control on Cognitive Function. *Diabetes Care*, 19(6):656–658 DOI: 10.2337/diacare.19.6.656.
- Lotufo PA, Gaziano JM, Chae CU, Ajani UA, Moreno-John G, Buring JE, Manson JE. 2001. Diabetes and all-cause and coronary heart disease mortality among US male physicians. *Arch Intern Med*, 161(2):242–247.

- Maahs DM, DeSalvo D, Pyle L, Ly T, Messer L, Clinton P, Westfall E, Wadwa RP, Buckingham B. 2015. Effect of Acetaminophen on CGM Glucose in an Outpatient Setting. *Diabetes Care*, 38(10):e158–e159 DOI: 10.2337/dc15-1096.
- Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. 2014. The Framingham Heart Study and the Epidemiology of Cardiovascular Diseases: A Historical Perspective. *Lancet*, 383(9921):999–1008 DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61752-3.
- Marling CR, Struble NW, Bunesco RC, Shubrook JH, Schwartz FL. 2013. A consensus perceived glycemic variability metric. *J Diabetes Sci Technol*, 7(4):871–879 DOI: 10.1177/193229681300700409.
- Marques JLB, George E, Peacey SR, Harris ND, Macdonald IA, Cochrane T, Heller SR. 1997. Altered ventricular repolarization during hypoglycaemia in patients with diabetes. *Diabetic Medicine*, 14(8):648–654 DOI: 10.1002/(SICI)1096-9136(199708)14:8<648::AID-DIA418>3.0.CO;2-1.
- Mazze RS, Strock E, Wesley D, Borgman S, Morgan B, Bergenstal R, Cuddihy R. 2008. Characterizing Glucose Exposure for Individuals with Normal Glucose Tolerance Using Continuous Glucose Monitoring and Ambulatory Glucose Profile Analysis. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 10(3):149–159 DOI: 10.1089/dia.2007.0293.
- McCall AL, Kovatchev BP. 2009. The Median is Not the Only Message: A Clinician's Perspective on Mathematical Analysis of Glycemic Variability and Modeling in Diabetes Mellitus. *J Diabetes Sci Technol*, 3(1):3–11 DOI: 10.1177/193229680900300102.
- McCoy RG, Houten HKV, Ziegenfuss JY, Shah ND, Wermers RA, Smith SA. 2012. Increased Mortality of Patients With Diabetes Reporting Severe Hypoglycemia. *Diabetes Care*, 35(9):1897–1901 DOI: 10.2337/dc11-2054.
- McDonnell C m., Donath S m., Vidmar S i., Werther G a., Cameron F j. 2005. A Novel Approach to Continuous Glucose Analysis Utilizing Glycemic Variation. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 7(2):253–263 DOI: 10.1089/dia.2005.7.253.
- McMillin JM. 1990. Blood Glucose. In: Walker HK, Hall WD, Hurst JW (eds) *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*. Butterworths, Boston [accessed: 02/23/2019] URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK248/>.
- Medtronic MiniMed Inc., 2016. Medtronic Ipro® 2; Bedienungsanleitung, PJ Heerlen. Available from: URL: https://carelink.minimed.eu/marcom/ipro2/de/iPro2_User_Guide-de.pdf. Accessed February 10, 2018.
- Mellbin LG, Rydén L, Riddle MC, Probstfield J, Rosenstock J, Díaz R, Yusuf S, Gerstein HC, ORIGIN Trial Investigators. 2013. Does hypoglycaemia increase the risk of cardiovascular events? A report from the ORIGIN trial. *Eur Heart J*, 34(40):3137–3144 DOI: 10.1093/eurheartj/eh332.
- Metzger M, Leibowitz G, Wainstein J, Glaser B, Raz I. 2002. Reproducibility of glucose measurements using the glucose sensor. *Diabetes Care*, 25(7):1185–1191.
- Meyfroidt G, Keenan DM, Wang X, Wouters PJ, Veldhuis JD, Van den Berghe G. 2010. Dynamic characteristics of blood glucose time series during the course of critical illness: effects of intensive insulin therapy and relative association with mortality. *Crit Care Med*, 38(4):1021–1029 DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181cf710e.

- Moberg E, Kollind M, Lins PE, Adamson U. 1993. Estimation of blood-glucose variability in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Scand J Clin Lab Invest*, 53(5):507–514.
- Monnier L, Hanefeld M, Schnell O, Colette C, Owens D. 2013. Insulin and atherosclerosis: How are they related? *Diabetes & Metabolism*, 39(2):111–117 DOI: 10.1016/j.diabet.2013.02.001.
- Monnier L, Colette C, Owens DR. 2008. Glycemic variability: the third component of the dysglycemia in diabetes. Is it important? How to measure it? *J Diabetes Sci Technol*, 2(6):1094–1100 DOI: 10.1177/193229680800200618.
- Monnier L, Colette C, Boegner C, Pham TC, Lapinski H, Boniface H. 2007. Continuous glucose monitoring in patients with type 2 diabetes: Why? When? Whom? *Diabetes Metab*, 33(4):247–252 DOI: 10.1016/j.diabet.2006.11.007.
- Monnier L, Mas E, Ginet C, Michel F, Villon L, Cristol J-P, Colette C. 2006. Activation of Oxidative Stress by Acute Glucose Fluctuations Compared With Sustained Chronic Hyperglycemia in Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA*, 295(14):1681–1687 DOI: 10.1001/jama.295.14.1681.
- Monnier L, Colette C, Lapinski H, Boniface H. 2004. Self-monitoring of blood glucose in diabetic patients: from the least common denominator to the greatest common multiple. *Diabetes Metab*, 30(2):113–119.
- Monnier L, Lapinski H, Colette C. 2003. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA(1c). *Diabetes Care*, 26(3):881–885.
- Monnier L, Colette C, Rabasa-Lhoret R, Lapinski H, Caubel C, Avignon A, Boniface H. 2002. Morning hyperglycemic excursions. A constant failure in the metabolic control of non-insulin-using patients with type 2 diabetes. *Clinical Diabetology*, 3(2):95–102.
- Monsod TP, Flanagan DE, Rife F, Saenz R, Caprio S, Sherwin RS, Tamborlane WV. 2002. Do sensor glucose levels accurately predict plasma glucose concentrations during hypoglycemia and hyperinsulinemia? *Diabetes Care*, 25(5):889–893.
- Muggeo M, Verlato G, Bonora E, Ciani F, Moghetti P, Eastman R, Crepaldi G, de Marco R. 1995. Long-term instability of fasting plasma glucose predicts mortality in elderly NIDDM patients: the Verona Diabetes Study. *Diabetologia*, 38(6):672–679 DOI: 10.1007/BF00401838.
- Nathan DM, Cleary PA, Backlund J-YC, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B, Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. 2005. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*, 353(25):2643–2653 DOI: 10.1056/NEJMoa052187.
- Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, Rand L, Siebert C, Diabetes Control and Complications Trial Research Group. 1993. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 329(14):977–986 DOI: 10.1056/NEJM199309303291401.

- Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, Yamagishi S, Matsumura T, Kaneda Y, Yorek MA, Beebe D, Oates PJ, Hammes HP, Giardino I, Brownlee M. 2000. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature*, 404(6779):787–790 DOI: 10.1038/35008121.
- Okada K, Hibi K, Gohbara M, Kataoka S, Takano K, Akiyama E, Matsuzawa Y, Saka K, Maejima N, Endo M, Iwahashi N, Tsukahara K, Kosuge M, Ebina T, Fitzgerald PJ, Honda Y, Umemura S, Kimura K. 2015. Association between blood glucose variability and coronary plaque instability in patients with acute coronary syndromes. *Cardiovasc Diabetol*, 14:111 DOI: 10.1186/s12933-015-0275-3.
- ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, Maggioni AP, Pogue J, Probstfield J, Ramachandran A, Riddle MC, Rydén LE, Yusuf S. 2012. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med*, 367(4):319–328 DOI: 10.1056/NEJMoa1203858.
- ORIGIN Trial Investigators, Gerstein H, Yusuf S, Riddle MC, Ryden L, Bosch J. 2008. Rationale, design, and baseline characteristics for a large international trial of cardiovascular disease prevention in people with dysglycemia: the ORIGIN Trial (Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention). *Am Heart J*, 155(1):26–32, 32.e1–6 DOI: 10.1016/j.ahj.2007.09.009.
- Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F, ADVANCE Collaborative Group. 2008. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 358(24):2560–2572 DOI: 10.1056/NEJMoa0802987.
- Pistrosch F, Ganz X, Bornstein SR, Birkenfeld AL, Henkel E, Hanefeld M. 2015. Risk of and risk factors for hypoglycemia and associated arrhythmias in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease: a cohort study under real-world conditions. *Acta Diabetol*, 52(5):889–895 DOI: 10.1007/s00592-015-0727-y.
- Pistrosch F, Köhler C, Schaper F, Landgraf W, Forst T, Hanefeld M. 2013. Effects of insulin glargine versus metformin on glycemic variability, microvascular and beta-cell function in early type 2 diabetes. *Acta Diabetol*, 50(4):587–595 DOI: 10.1007/s00592-012-0451-9.
- Plantinga LC, Crews DC, Coresh J, Miller ER, Saran R, Yee J, Hedgeman E, Pavkov M, Eberhardt MS, Williams DE, Powe NR, CDC CKD Surveillance Team. 2010. Prevalence of chronic kidney disease in US adults with undiagnosed diabetes or prediabetes. *Clin J Am Soc Nephrol*, 5(4):673–682 DOI: 10.2215/CJN.07891109.
- Pope CA, Burnett RT, Krewski D, Jerrett M, Shi Y, Calle EE, Thun MJ. 2009. Cardiovascular mortality and exposure to airborne fine particulate matter and cigarette smoke: shape of the exposure-response relationship. *Circulation*, 120(11):941–948 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.857888.
- Potts RO, Tamada JA, Tierney MJ. 2002. Glucose monitoring by reverse iontophoresis. *Diabetes Metab Res Rev*, 18 Suppl 1:S49-53.
- Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. 2002. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med*, 347(20):1557–1565 DOI: 10.1056/NEJMoa021993.

- Rodbard D. 2016. Continuous Glucose Monitoring: A Review of Successes, Challenges, and Opportunities. *Diabetes Technol Ther*, 18 Suppl 2:S3–S13 DOI: 10.1089/dia.2015.0417.
- Ryan MT, Savarese VW, Hipszer B, Dizdarevic I, Joseph M, Shively N, Joseph JI. 2009. Continuous glucose monitor shows potential for early hypoglycemia detection in hospitalized patients. *Diabetes Technol Ther*, 11(11):745–747 DOI: 10.1089/dia.2009.0071.
- Sabanayagam C, Liew G, Tai ES, Shankar A, Lim SC, Subramaniam T, Wong TY. 2009. Relationship between glycated haemoglobin and microvascular complications: is there a natural cut-off point for the diagnosis of diabetes? *Diabetologia*, 52(7):1279–1289 DOI: 10.1007/s00125-009-1360-5.
- Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, Maclaren NK, McDonald JM, Parrott M. 2002. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem*, 48(3):436–472.
- Santaguida PL, Balion C, Hunt D, Morrison K, Gerstein H, Raina P, Booker L, Yazdi H. 2005. Diagnosis, prognosis, and treatment of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Evid Rep Technol Assess (Summ)*, (128):1–11.
- Santiago JV. 1993. Lessons From the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes*, 42(11):1549–1554 DOI: 10.2337/diab.42.11.1549.
- Sartore G, Chilelli NC, Burlina S, Lapolla A. 2013. Association between glucose variability as assessed by continuous glucose monitoring (CGM) and diabetic retinopathy in type 1 and type 2 diabetes. *Acta Diabetol*, 50(3):437–442 DOI: 10.1007/s00592-013-0459-9.
- Schlichtkrull J, Munck O, Jersild M. 1965. THE M-VALVE, AN INDEX OF BLOOD-SUGAR CONTROL IN DIABETICS. *Acta Med Scand*, 177:95–102.
- Schulz M. 2010. Erstellung einer Software zur Verarbeitung von medizinischen Daten des CGM- Systems. Technische Universität, Medizinische Fakultät Dresden, Bachelorarbeit.
- Sechterberger MK, Bosman RJ, Oudemans-van Straaten HM, Siegelaa SE, Hermanides J, Hoekstra JBL, De Vries JH. 2013. The effect of diabetes mellitus on the association between measures of glycaemic control and ICU mortality: a retrospective cohort study. *Crit Care*, 17(2):R52 DOI: 10.1186/cc12572.
- Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, Golden SH. 2004. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med*, 141(6):421–431.
- Service FJ, O'Brien PC. 2001. The relation of glycaemia to the risk of development and progression of retinopathy in the Diabetic Control and Complications Trial. *Diabetologia*, 44(10):1215–1220 DOI: 10.1007/s001250100635.
- Siegelaa SE, Kerr L, Jacober SJ, Devries JH. 2011. A decrease in glucose variability does not reduce cardiovascular event rates in type 2 diabetic patients after acute myocardial infarction: a reanalysis of the HEART2D study. *Diabetes Care*, 34(4):855–857 DOI: 10.2337/dc10-1684.

- Siegelaar SE, Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL, Hoekstra JBL, DeVries JH. 2009. Glucose variability does not contribute to the development of peripheral and autonomic neuropathy in type 1 diabetes: data from the DCCT. *Diabetologia*, 52(10):2229–2232 DOI: 10.1007/s00125-009-1473-x.
- Snell-Bergeon JK, Roman R, Rodbard D, Garg S, Maahs DM, Schauer IE, Bergman BC, Kinney GL, Rewers M. 2010. Glycaemic variability is associated with coronary artery calcium in men with Type 1 diabetes: the Coronary Artery Calcification in Type 1 Diabetes study. *Diabet Med*, 27(12):1436–1442 DOI: 10.1111/j.1464-5491.2010.03127.x.
- Soliman A, DeSanctis V, Yassin M, Elalaily R, Eldarsy NE. 2014. Continuous glucose monitoring system and new era of early diagnosis of diabetes in high risk groups. *Indian J Endocrinol Metab*, 18(3):274–282 DOI: 10.4103/2230-8210.131130.
- Soupal J, Skrha J, Fajmon M, Horová E, Mráz M, Škrha J, Prázný M. 2014. Glycemic variability is higher in type 1 diabetes patients with microvascular complications irrespective of glycemic control. *Diabetes Technol Ther*, 16(4):198–203 DOI: 10.1089/dia.2013.0205.
- Stacey RB, Leaverton PE, Schocken DD, Peregoy JA, Bertoni AG. 2015. Prediabetes and the association with unrecognized myocardial infarction in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Am Heart J*, 170(5):923–928 DOI: 10.1016/j.ahj.2015.08.003.
- Stamler J, Stamler R, Neaton JD, Wentworth D, Daviglius ML, Garside D, Dyer AR, Liu K, Greenland P. 1999. Low risk-factor profile and long-term cardiovascular and noncardiovascular mortality and life expectancy: findings for 5 large cohorts of young adult and middle-aged men and women. *JAMA*, 282(21):2012–2018.
- Stern MP. 1995. Diabetes and cardiovascular disease. The “common soil” hypothesis. *Diabetes*, 44(4):369–374.
- Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. 2000. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*, 321(7258):405–412.
- Su G, Mi S, Tao H, Li Z, Yang H-X, Zheng H, Zhou Y, Tian L. 2013. Impact of admission glycemic variability, glucose, and glycosylated hemoglobin on major adverse cardiac events after acute myocardial infarction. *Diabetes Care*, 36(4):1026–1032 DOI: 10.2337/dc12-0925.
- Su G, Mi S, Tao H, Li Z, Yang H, Zheng H, Zhou Y, Ma C. 2011. Association of glycemic variability and the presence and severity of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*, 10:19 DOI: 10.1186/1475-2840-10-19.
- Tanenbergh RJ, Newton CA, Drake AJ. 2010. Confirmation of hypoglycemia in the “dead-in-bed” syndrome, as captured by a retrospective continuous glucose monitoring system. *Endocr Pract*, 16(2):244–248 DOI: 10.4158/EP09260.CR.
- Tattersall RB, Gill GV. 1991. Unexplained deaths of type 1 diabetic patients. *Diabet Med*, 8(1):49–58.
- Temelkova-Kurktschiev TS, Koehler C, Henkel E, Leonhardt W, Fuecker K, Hanefeld M. 2000. Postchallenge plasma glucose and glycemic spikes are more strongly associated with atherosclerosis than fasting glucose or HbA1c level. *Diabetes Care*, 23(12):1830–1834.

- Tsugawa Y, Takahashi O, Meigs JB, Davis RB, Imamura F, Fukui T, Taylor WC, Wee CC. 2012. New diabetes diagnostic threshold of hemoglobin A(1c) and the 3-year incidence of retinopathy. *Diabetes*, 61(12):3280–3284 DOI: 10.2337/db12-0103.
- Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC, Evans GW, Gerstein HC, Holman RR, Moritz TE, Neal BC, Ninomiya T, Patel AA, Paul SK, Traver F, Woodward M, Control Group. 2009. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia*, 52(11):2288–2298 DOI: 10.1007/s00125-009-1470-0.
- Turner RC, Millns H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, Holman RR. 1998. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ*, 316(7134):823–828.
- Valgimigli F, Lucarelli F, Scuffi C, Morandi S, Sposato I. 2010. Evaluating the Clinical Accuracy of GlucoMen®Day: A Novel Microdialysis-based Continuous Glucose Monitor. *J Diabetes Sci Technol*, 4(5):1182–1192.
- Vincent J-L. 2010. Blood glucose control in 2010: 110 to 150 mg/dL and minimal variability. *Crit Care Med*, 38(3):993–995 DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181d16b2e.
- Waeschle RM, Moerer O, Hilgers R, Herrmann P, Neumann P, Quintel M. 2008. The impact of the severity of sepsis on the risk of hypoglycaemia and glycaemic variability. *Crit Care*, 12(5):R129 DOI: 10.1186/cc7097.
- Wagner J, Tennen H, Wolpert H. 2012. Continuous glucose monitoring: A review for behavioral researchers. *Psychosom Med*, 74(4):356–365 DOI: 10.1097/PSY.0b013e31825769ac.
- Wang X, Zhao X, Dorje T, Yan H, Qian J, Ge J. 2014. Glycemic variability predicts cardiovascular complications in acute myocardial infarction patients with type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Cardiology*, 172(2):498–500 DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.01.015.
- Wang C, Lv L, Yang Y, Chen D, Liu G, Chen L, Song Y, He L, Li X, Tian H, Jia W, Ran X. 2012. Glucose fluctuations in subjects with normal glucose tolerance, impaired glucose regulation and newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 76(6):810–815 DOI: 10.1111/j.1365-2265.2011.04205.x.
- Wentholt IME, Kulik W, Michels RPJ, Hoekstra JBL, DeVries JH. 2008. Glucose fluctuations and activation of oxidative stress in patients with type 1 diabetes. *Diabetologia*, 51(1):183–190 DOI: 10.1007/s00125-007-0842-6.
- Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. 1998. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*, 97(18):1837–1847.
- Wright RJ, Newby DE, Stirling D, Ludlam CA, Macdonald IA, Frier BM. 2010. Effects of acute insulin-induced hypoglycemia on indices of inflammation: putative mechanism for aggravating vascular disease in diabetes. *Diabetes Care*, 33(7):1591–1597 DOI: 10.2337/dc10-0013.
- Xin Z, Yuan M-X, Li H-X, Hua L, Feng J-P, Shi J, Zhu X-R, Cao X, Yang J-K. 2012. Evaluation for fasting and 2-hour glucose and HbA1c for diagnosing diabetes based on prevalence of retinopathy in a Chinese population. *PLoS ONE*, 7(7):e40610 DOI: 10.1371/journal.pone.0040610.

- Yakubovich N, Gerstein HC. 2011. Serious cardiovascular outcomes in diabetes: the role of hypoglycemia. *Circulation*, 123(3):342–348 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.948489.
- Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. 2001. Global burden of cardiovascular diseases: part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation*, 104(22):2746–2753.
- Zhang J-W, He L-J, Cao S-J, Yang Q, Yang S-W, Zhou Y-J. 2014. Effect of glycemic variability on short term prognosis in acute myocardial infarction subjects undergoing primary percutaneous coronary interventions. *Diabetol Metab Syndr*, 6:76 DOI: 10.1186/1758-5996-6-76.
- Zhang Y, Hu G, Yuan Z, Chen L. 2012. Glycosylated hemoglobin in relationship to cardiovascular outcomes and death in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*, 7(8):e42551 DOI: 10.1371/journal.pone.0042551.
- Zhou J, Li H, Ran X, Yang W, Li Q, Peng Y, Li Y, Gao X, Luan X, Wang W, Jia W. 2011. Establishment of normal reference ranges for glycemic variability in Chinese subjects using continuous glucose monitoring. *Med Sci Monit*, 17(1):CR9-13.
- Zhou J, Li H, Ran X, Yang W, Li Q, Peng Y, Li Y, Gao X, Luan X, Wang W, Jia W. 2009. Reference values for continuous glucose monitoring in Chinese subjects. *Diabetes Care*, 32(7):1188–1193 DOI: 10.2337/dc09-0076.
- Zoungas S, Patel A, Chalmers J, de Galan BE, Li Q, Billot L, Woodward M, Ninomiya T, Neal B, MacMahon S, Grobbee DE, Kengne AP, Marre M, Heller S. 2010. Severe Hypoglycemia and Risks of Vascular Events and Death. *New England Journal of Medicine*, 363(15):1410–1418 DOI: 10.1056/NEJMoa1003795.

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Zusammensetzung der verwendeten Studienpopulation und Beschreibung der Endpunktbestimmung für die statistischen Analysen	14
Abbildung 2: Darstellung einer Glukosekurve im Interstitium in mg/dl im Tagesverlauf durch das CGM-System gemessen. Quelle: https://professional.medtronicdiabetes.com/ipro2-professional-cgm	19
Abbildung 3: Darstellung der Häufigkeitsverteilung kardiovaskulärer Erkrankungen in der gesamten Studienpopulation	26
Abbildung 4: Darstellung der Auftretenshäufigkeit von Alkoholkonsum innerhalb der Gesamtpopulation	27
Abbildung 5: Darstellung der Auftretenshäufigkeit von Alkoholkonsum innerhalb der männlichen Studienkohorte	27
Abbildung 6: Darstellung der Auftretenshäufigkeit von Alkoholkonsum innerhalb der weiblichen Studienkohorte	28
Abbildung 7: Darstellung des Raucherstatus innerhalb der Gesamtpopulation	28
Abbildung 8: Darstellung des Raucherstatus innerhalb der männlichen Studienkohorte	29
Abbildung 9: Darstellung des Raucherstatus innerhalb der weiblichen Studienkohorte	29
Abbildung 10: Darstellung der "Drop outs" und Zusammensetzung der Gesamtkohorte für die statistischen Analysen	30
Abbildung 11: Darstellung einer linearen Korrelation zwischen dem mittleren interstitiellen Glukosespiegel und der Zeit im hyperglykämischen Bereich innerhalb der gesamten Studienkohorte	32
Abbildung 12: Darstellung einer linearen Korrelation zwischen dem mittleren interstitiellen Glukosespiegel und der SD der interstitiellen Glukosefluktuation innerhalb der gesamten Studienkohorte	32
Abbildung 13: Darstellung einer linearen Korrelation zwischen Zeit im hyperglykämischen Bereich und SD der interstitiellen Glukosefluktuation innerhalb der gesamten Studienkohorte	33
Abbildung 14: Darstellung der Kaplan-Meier Analyse der Quartile nach SD der interstitiellen Glukosevariabilität bezüglich der Auftretenshäufigkeit aller definierten kardiovaskulären Ereignisse innerhalb der Gesamtpopulation	35
Abbildung 15: Darstellung der Kaplan-Meier Analyse der Quartile nach SD der interstitiellen Glukosevariabilität bezüglich der Auftretenshäufigkeit valider kardiovaskulärer Ereignisse innerhalb der Gesamtpopulation	37
Abbildung 16: Darstellung der ROC-Kurve der SD der interstitiellen Glukosefluktuation für die Ausprägung aller ermittelter Endpunkte innerhalb der gesamten Studienpopulation	41
Abbildung 17: Darstellung der ROC-Kurve der SD der interstitiellen Glukosefluktuation für	

die Ausprägung valider Endpunkte innerhalb der gesamten Studienpopulation	42
Abbildung 18: Darstellung der ROC-Kurve der SD der interstitiellen Glukosefluktuation für die Ausprägung harter Endpunkte innerhalb der gesamten Studienpopulation	43
Abbildung 19: Darstellung der Kaplan-Meier Analyse bezüglich der Auftretenshäufigkeit aller definierten kardiovaskulären Ereignisse in SD-Gruppen mit einem Cut-Off von 1.6 mmol/L der interstitiellen Glukosevariabilität innerhalb der Gesamtpopulation	44
Abbildung 20: Darstellung einer linearen Korrelation zwischen HbA1c und der SD der interstitiellen Glukosefluktuation innerhalb der gesamten Studienkohorte	46
Abbildung 21: Darstellung der ROC-Kurve des HbA1c-Wertes für die Ausprägung aller ermittelter Endpunkte innerhalb der gesamten Studienpopulation	48
Abbildung 22: Darstellung der ROC-Kurve des HbA1c-Wertes für die Ausprägung valider Endpunkte innerhalb der gesamten Studienpopulation	49
Abbildung 23: Darstellung der ROC-Kurve des HbA1c-Wertes für die Ausprägung harter Endpunkte innerhalb der gesamten Studienpopulation	50
Abbildung 24: Darstellung einer linearen Korrelation zwischen HbA1c und der SD der interstitiellen Glukosefluktuation innerhalb der Subgruppe der Diabetiker	54
Abbildung 25: Darstellung einer einfachen linearen Korrelation zwischen HbA1c und der Erkrankungsdauer an Diabetes innerhalb der Subgruppe der Diabetiker	54
Abbildung 26: Darstellung einer linearen Korrelation zwischen Erkrankungsdauer an Diabetes	55
Abbildung 27: Darstellung der ROC-Kurve der Diabetesdauer für die Ausprägung aller ermittelter Endpunkte innerhalb der Subgruppe der Diabetiker	56
Abbildung 28: Darstellung der ROC-Kurve der Diabetesdauer für die Ausprägung bestimmter diabetischer Endpunkte in der Subgruppe der Diabetiker	57
Abbildung 29: Darstellung der ROC-Kurve der Diabetesdauer auf die Ausprägung harter diabetischer Endpunkte in der Subgruppe der Diabetiker	58
Abbildung 30: Darstellung der ROC-Kurve des systolischen Blutdruckes auf die Ausprägung aller ermittelter Endpunkte in der Subgruppe der Diabetiker	59
Abbildung 31: Darstellung der ROC-Kurve des systolischen Blutdruckes auf die Ausprägung valider diabetischer Endpunkte in der Subgruppe der Diabetiker	60
Abbildung 32: Darstellung der ROC-Kurve des systolischen Blutdruckes auf die Ausprägung harter Endpunkte in der Subgruppe der Diabetiker	61

9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Auflistung der für die statistischen Analysen verwendeten glykämischen Parameter durch das CGM-System gemessen.....	20
Tabelle 2: Auflistung der für die statistischen Analysen verwendeten klinisch-labordiagnostischen Parameter	20
Tabelle 3: Auflistung der für die statistischen Analysen verwendeten anthropometrischen Parameter und Blutdruckparameter	21
Tabelle 4: Auflistung der für die statistischen Analysen verwendeten Parameter aus der Familienanamnese	21
Tabelle 5: Auflistung der für die statistischen Analysen verwendeten Parameter aus der Genussmittelanamnese	21
Tabelle 6: Auflistung der für die statistischen Analysen verwendeten Parameter aus der Eigenanamnese	22
Tabelle 7: Auflistung der für die statistischen Analysen verwendeten kardiovaskulären Endpunkte	23
Tabelle 8: Beschreibung der mittleren klinisch-labordiagnostischen Parameter innerhalb der gesamten Studienpopulation	25
Tabelle 9: Beschreibung der mittleren Glukoseparameter innerhalb der gesamten Studienpopulation	25
Tabelle 10: Beschreibung der mittleren Erkrankungsdauer kardiovaskulär relevanter Erkrankungen	26
Tabelle 11: Auflistung glykämischer Parameter durch das CGM-System gemessen	31
Tabelle 12: Darstellung der HR der signifikanten Glukoseparameter im univariaten Cox-Regressionsmodell innerhalb der gesamten Studienpopulation bezüglich des primären Endpunktes	31
Tabelle 13: Darstellung der HR signifikanter Parameter aus den CG- Messungen im multivariaten Cox-Regressionsmodell innerhalb der gesamten Studienpopulation bezüglich des primären Endpunktes	33
Tabelle 14: Darstellung der ermittelten diabetesbezogenen Endpunkte in den einzelnen Gruppen nach Quartilen der SD der interstitiellen Glukosevariabilität in der CGM	34
Tabelle 15: Darstellung ausgewählter, valider diabetesbezogener Endpunkte in den	36
Tabelle 16: Beschreibung kardiovaskulär relevanter Parameter innerhalb der SD-Quartile und deren statistischer Vergleich zwischen den SD-Quartilen innerhalb der Gesamtpopulation	39
Tabelle 17: Beschreibung glukosebezogener Parameter innerhalb der SD-Quartile und deren statistischer Vergleich zwischen den SD-Quartilen innerhalb der Gesamtpopulation	40
Tabelle 18: Beschreibung kardiovaskulär relevanter Parameter (n (%) oder Mittelwert \pm SD)	

innerhalb der SD-Gruppen mit einem Cut-Off von 1.6 mmol/L der interstitiellen Glukosevariabilität und deren statistischer Gruppenvergleich in der Gesamtpopulation	45
Tabelle 19: Darstellung der HR im univariaten Cox-Regressionsmodell der SD-Gruppen mit einem Cut-Off von 1.6 mmol/L der interstitiellen Glukosevariabilität innerhalb der gesamten Studienpopulation bezüglich des primären Endpunktes	46
Tabelle 20: Darstellung der HR einer multivariaten Cox-Regression der Glukoseparameter HbA1c und SD der interstitiellen Glukosefluktuation innerhalb der gesamten Studienpopulation bezüglich des primären Endpunktes	47
Tabelle 21: Darstellung der HR signifikanter klinisch-labordiagnostischer und anamnestischer Parameter im univariaten Cox-Regressionsmodell in der gesamten Studienpopulation bezüglich des primären Endpunktes	51
Tabelle 22: Darstellung der HR klinisch-labordiagnostischer, anamnestischer und blutglukosebezogener Parameter im multivariaten Cox-Regressionsmodell innerhalb der gesamten Studienpopulation bezüglich des primären Endpunktes	52
Tabelle 23: Beschreibung der mittleren klinisch-labordiagnostischen Parameter innerhalb der Subgruppe der Diabetiker	53
Tabelle 24: Beschreibung der mittleren glykämischen Parameter innerhalb der Subgruppe der Diabetiker	53
Tabelle 25: Darstellung des HR glykämischer Parameter im multivariaten Cox-Regressionsmodell innerhalb der Subgruppe der Diabetiker bezüglich des primären Endpunktes	55
Tabelle 26: Darstellung der HR klinisch-labordiagnostischer, anamnestischer und blutglukosebezogener Parameter im multivariaten Cox-Regressionsmodell innerhalb der Studienkohorte der Diabetiker bezüglich des primären Endpunktes	58
Tabelle 27: Beschreibung der mittleren klinisch-labordiagnostischen und anamnestischen Parameter innerhalb der Subgruppe der Nicht-Diabetiker	62
Tabelle 28: Beschreibung der mittleren Glukoseparameter in der Subgruppe der Nicht-Diabetiker	62
Tabelle 29: Darstellung der HR klinisch-labordiagnostischer, anamnestischer und blutglukosebezogener Parameter im multivariaten Cox-Regressionsmodell innerhalb der Nicht-Diabetiker bezüglich des primären Endpunktes	63

11. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Markolf Hanefeld für die Überlassung des Themas und meinem Doktorvater Herrn PD. Dr. med. Frank Pistrosch für seine Unterstützung während der Durchführung dieser Arbeit.

Außerdem möchte ich mich bei Frau Hammermüller bedanken, welche mich mit ihrer Hilfsbereitschaft sehr unterstützt hat.

Darüber hinaus bedanke ich mich bei dem gesamten ärztlichen Team, welches mich sehr freundlich aufgenommen und bei Fragen stets unterstützt hat.

Nicht zuletzt möchte ich mich noch bei meiner Familie bedanken, welche mich bei dieser Arbeit und während meines gesamten Studiums unterstützt haben.

12. Anlagen

Technische Universität Dresden

Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus

Promotionsordnung vom 24. Juli 2011

Erklärungen zur Eröffnung des Promotionsverfahrens

1. Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.
2. Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten: PD. Dr. med. habil. Frank Pistrosch, Biometrischer/Bioinformatischer Beratungsservice des Instituts für medizinische Informatik und Biometrie.
3. Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe eines kommerziellen Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.
4. Die Arbeit wurde bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.
5. Die Inhalte dieser Dissertation wurden in folgender Form veröffentlicht: entfällt
6. Ich bestätige, dass es keine zurückliegenden erfolglosen Promotionsverfahren gab.
7. Ich bestätige, dass ich die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität Dresden anerkenne.
8. Ich habe die Zitierrichtlinien für Dissertationen an der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität Dresden zur Kenntnis genommen und befolgt.

Ort, Datum

Unterschrift des Doktoranden

Erklärung zur Einhaltung der aktuellen gesetzlichen Vorgaben

Hiermit bestätige ich die Einhaltung der folgenden aktuellen gesetzlichen Vorgaben im Rahmen meiner Dissertation

- das zustimmende Votum der Ethikkommission bei Klinischen Studien, epidemiologischen Untersuchungen mit Personenbezug oder Sachverhalten, die das Medizinproduktegesetz betreffen
- Aktenzeichen der zuständigen Ethikkommission: EK 4012017
- die Einhaltung der Bestimmungen des Tierschutzgesetzes: entfällt
- die Einhaltung des Gentechnikgesetzes: entfällt
- die Einhaltung von Datenschutzbestimmungen der Medizinischen Fakultät und des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus.

Dresden, den

Unterschrift des Doktoranden